الفصل الأول

مدخل إلى بيولوجيا الخلية

INTRODUCTION TO CELL BIOLOGY

المحتويات Contents

أوّلاً.   مقدّمة

ثانياً.   خصائص الكائنات الحية

ثالثاً.   مستويات التراتبيّة في الحياة

رابعاً.   تآثر الكائنات الحية مع البيئة

خامساً. التنوع الحيوي وتصنيف الكائنات الحيّة

سادساً. التطوّر والانقراض

سابعاً. النظرية العلمية

أوّلاً. مقدّمة Introduction

يقدّم هذا الفصل لمفاهيم أساسية ومتنوعة في علم الحياة من خلال صورة بانورامية للكائنات الحية وخصائصها وتنوعها وتصنيفها، وذلك كلُّه تمهيدٌ للتعمّق في بنية الخلاياالحيّة وتحديد مختلف أركانها ووظائفها، الأمر الذي سيُسرَد بإسهاب في الفصول اللاحقة من هذا الكتاب. وفي نهاية هذا الفصل سنبيّن باختصار أساسيات الدراسة العلمية للظواهر التي حولنا، وكيف نصل إلى استنتاجات تتحول بعدها إلى نظريات استند إليها بيولوجيا الخلية وجميع العلوم الأخرى.

يعرّف علم الحياة Biology بأنه ببساطة العلم الذي يدرس الحياة بكلّ تفاصيلها، وقد تفرّع عنه عدد من التخصصاتمن أهمّها: بيولوجيا الخلية Cell Biology، الذي يُعنى بدراسة جميع مكونات الخلية الحيّة ووظائفها والتنسيق فيما بينها لتؤدي الخلية مهامها على أكمل وجه؛ البيولوجيا الجزيئية Molecular Biology، الذي يهتم بالعمليات الحيوية على المستوى الجزيئي والتآثرات (التأثير والتأثّر) بين جزيئات الدنا DNA والرنا RNA والبروتينات إضافة إلى سبل التحكم بتلك التآثرات؛ وعلم الأحياء الدقيقة Microbiology، الذي يدرس بنية ووظيفة الأحياء الدقيقة كالجراثيم والفيروسات؛ والبيولوجيا العصبية Neurobiology، الذي يدرس بيولوجية الجملة العصبية عبر وسائل جزيئية وخلوية وتطورية حتى حاسوبية.

لكن ما الحياة بالضبط؟ قد تبدو الإجابة سهلة عن هذا السؤال، مع أنّها ليست دائماً كذلك! على سبيل المثال، إن فرعا من علوم الحياة يدعى علم الفيروسات Virologyيهتمّ بدراسة بنية ووظائف الفيروسات التي تُبدي بعض خصائص الكائنات الحيّة لكنها لا تملك أُخرى. فيمكن للفيروسات أن تتكاثر وتسبب أمراضاً، لكنها مع ذلك لا تحقق المعايير الأخرى التي اعتُمِدت في تصنيف الحياة. فلا يوجد هنالك ما يسمّى خلية فيروسية! بل إنّ الفيروسات هي أشكال بسيطة غير حيّة من المادة الوراثية والبروتينات تهاجم الخلايا الحية وتستخدم الآليات داخل الخلوية لتتكاثر ومن ثم تنتشر إلى خلايا أخرى.

في الواقع، منذ تطور علم الحياة،ومع اكتشاف أنواع جديدة للكائنات الحية كل يوم واختفاء أخرى، يستمر البيولوجيون بالبحث عن إجابات لأربعة أسئلة ملحّة شكّلت تحديات عميقة للعاملين في هذا المجال:

- ما الخصائص المشتركة التي تجعل كائناً ما حيّاً؟
- وعندما نواجَهُ بالأنماط العديدة جدّاً للحياة، كيف نرتّب الكائنات الحية المختلفة بحيث يسهل علينا فهم تطورها؟
- كيف تتآثر الكائنات الحية مع بيئاتها المتباينة، وكيف نشأ هذا التنوع الحيوي وكيف يستمر؟
- وأخيراً، ما تكوين الخلية، الوحدة الأصغر للحياة، وكيف تقوم بوظائفها على مستوى مكوّناتها وجزيئاتها العديدة بما يسهم في امتلاك الكائن الحي صفاته المختلفة؟

سنحاول في هذا الفصل بعجالة التطرّق إلى التساؤلات الثلاثة الأولى، ونترك الأخير للفصول اللاحقة من هذا الكتاب، التي ستبيّن المبادئ الأساسية لعمل الخلايا الحية ووظائفها بعد أن تفصّل في أجزاء الخلية وعضيّاتها. فما هي خصائص الكائنات الحية التي عندما يمتلكها الكائن يعرّف بأنه كائن حي، وكيف نستطيع تصنيف العدد الضخم من أنواع الكائنات التي قد يصل عددها اليوم إلى 30 مليون نوعٍ، بحيث نتمكّن من توصيف كل كائن حي حولنا بما يتناسب مع المجموعة التي ينتمي إليها؟!

ثانياً. خصائص الكائنات الحيةProperties of Living Organisms

تشترك جميع الكائنات الحيةبعدد من الخصائصهي:

الترتيب Order

الكائنات الحيةهي بنى مرتبّة بصورة كبيرة تتألف من خلية أو أكثر. فبالنسبة للكائنات وحيدة الخلية Unicellularيكون مستوى الترتيب أكثر تعقيداً في الكائنات حقيقيات النوىEukaryotes منها في الكائنات طلائعيات النوى Prokaryotes،فداخل كل خلية ذرات تشكّل جزيئات، وهذه تشكّل مكونات العضيّات الخلوية Cell Organelles في حقيقيات النوى. من جهةٍ أخرى، تمتلك الكائنات متعددة الخلايا Multicellular، التي قد تتألف من ملايين الخلايا لتصل في الإنسان البالغ إلى نحو 37 ترليون خلية، أفضلية عن الكائنات وحيدة الخلية بأن خلاياها تخضع للتمايز Differentiation لتعطي وظائف نوعية، وتخضع للاستموات Apoptosis والتضحية بنفسها في شروط معيّنة لصالح الكائن الحي ككل.

الاستجابة للمنبهات Response to Stimuli

تستجيب الكائنات الحية لمنبهات متنوّعة. على سبيل المثال، تنمو النباتات باتجاه مصدر الضوء كما يستجيب بعضها عند ملامستها. حتى الجراثيم الصغيرة يمكنها الحركة باتجاه بعض المواد الكيميائية أو بعيداً عنها (وهو ما يسمى الجذب الكيميائي Chemotaxis) أو الحركة باتجاه الضوء (الجذب الضوئي Phototaxis). وتُعدُّ الحركة باتجاه المنبّه استجابةً إيجابية بينما تُعدُّ الحركة بعيداً عن المنبّه استجابةً سلبية. وحين يقوم الطبيب بالكشف على المغمى عليه ليقرر أنه حيّ أم متوفى يقوم بتسليط الضوء على العين فإن حصلت استجابة وتقبّضت الحدقة يكون حيّاً وإن لم تتقبّض الحدقة يكون ميتاً.

التكاثرReproduction والنمو Growth

تتكاثر الخلايا أولاً بمضاعفة مادتها الوراثية أو الدنا DNA، ثم تشرع بالانقسام بشكل متساوٍ لتعطي كل خلية أم Mother Cell خليتين بنتين Daughter Cells. من جهة أخرى، تنتج العديد من الكائنات عديدات الخلية خلايا تكاثرية نوعية تعطي أفراداً جدداً. وعندما يحدث التكاثر، يمرّر الدنا الحاوي على الجينات

Genes إلى ذرية الكائن. وهذه الجينات هي السبب بأن الذرية التي تتبع نوعاً محدّداً سيكون لها خصائص مشابهة للآباء، مثل لون الفراء في الحيوانات والزمر الدموية لدى الإنسان. وهكذا، تنمو جميع الكائنات وتتطوّر تبعاً لتعليمات المادة الوراثية الخاصة بها، وبما يضمن أن يبدي الأفراد الكثير من الصفات التي عند الأجيال السابقة.

التكيفAdaptation والتطوّر Evolution

تُبدي جميع الكائنات الحية تلاؤماً مع بيئتها. ويُشار عادة إلى ذلك بالتكيّف وهو إحدى عواقب التطور نتيجة الاصطفاء الطبيعيNatural Selection. وللتكيف أمثلة عديدة جداً، مثل التكيّف الذي تُبديه بعض العتائقArchaea التي تقاوم الحرارة وتعيش في الينابيع الحارة التي تغلي فيها الماء، أو تطور طول لسان بعض أنواع الحشرات ليتماشى مع حجم الأزهار التي تتغذّى عليها.ويزيد التكيّف أيضاًمن القدرة على التكاثر للأفراد الذين يبدونه، بما في ذلك القدرة على البقاء إلى أن يحين زمن التكاثر. والتكيف ليس ثابتاً. فكلما تغيرت البيئة المحيطة بالكائن الحي، أدّى الاصطفاء الطبيعي إلى تكيّف الكائن مع تلك التبدّلات.

التنظيم Regulation والاستتباب Homeostasis

تحتاج الخلايا لكي تقوم بوظيفتها على أكمل وجه إلى ظروف ملائمة مثل الحرارة ودرجة الحموضة (باهاء pH) وتراكيز الأملاح. وعلى الرغم من أنه يمكن لهذه الظروف أن تتغير من حين لآخر، تتمكّن الكائنات من الحفاظ على الشروط الداخلية ضمن مجال ضيق طوال الوقت من خلال عملية تسمّى الاستتباب Homeostasis، التي تعرّف بأنها قدرة الكائن على صَوْن شروطه الداخلية. على سبيل المثال، تنظّم العديد من الكائنات درجة حرارتها الداخلية. فالكائنات التي تعيش في مناخ بارد، مثل الدببة القطبية، تتمتّع أجسامها بغطاء كثيف من الفرووبالقدرة على توليد الحرارة والحدّ من فقدها نظراً لوجود طبقة كثيفة من الشحوم تحت الجلد تسمح لها بتحمّل درجات الحرارة المنخفضة، وتحافظ على درجة حرارة الجسم المثلى لعمل إنزيمات الجسم، وأيضاً العزل الحراري Thermal Insulation عن طريق وجود الزيوت غير المشبعة Unsaturated Oil في أقدام البطاريق التي تمشي على الجليد. بينما تقوم الكائنات التي تعيش في المناخ الحار بعمليات مثل التعرّقPerspiration عند الإنسان والاستحمام عند الفيلة التي تساعدها على التخلّص من الحرارة الزائدة. وفي هذا السياق،يعدّ الماء مكوناً أساسياً في جسم الكائنات الحية وهو يتمتّع بالسعة الحرارية Heat Capacity الأعلى بين السوائل الأخرى، وبحيث يساعد الماء الكائنات الحيّة على صون درجة الحرارة المثلى في داخلها.

استعمالالطاقةEnergy Processing

تستخدم جميع الكائنات الطاقة للقيام بفعالياتها الاستقلابية. ويمكن تمييز نوعين من مخازن الطاقة: مخازن قصيرة الأمد Short Term تتحرر منها الطاقة بسرعة وسهولة، وتتمثّل في جزيئات الأدينوزين ثلاثي الفوسفات أو الـ ATP، ومخازن طويلة الأمدLong Term، تتمثّل في الطاقة المختزنة في طاقة الرابطة التساهمية كربون–كربون C–C في الجزيئات الكِبَرِيَّةMacromolecules، وهي لا تتحرر إلا نتيجة تفاعلات استقلابية معقّدة تتواسطها إنزيمات نوعية. وتقوم بعض الكائنات ذاتية التغذيةAutotrophs كالنباتات وبعض الأواليProtists وقليل من الجراثيم بتحويل طاقة الشمس الضوئية إلى طاقة كيميائية تختزنها في الجزيئات الكِبَرِيَّة التي تُنتجها بالتركيب الضوئي. وتشكّل هذه الجزيئات المختزنة للطاقة الطعام بالنسبة للكائنات غيرية التغذية Heterotrophsكالحيوانات والفطور وبعض الأوالي ومعظم الجراثيم، فتستخلص منها الطاقة المختزنة وتنقلها بشكل مؤقت إلى جزيئات الـ ATP لتستخدمها في مختلف عملياتها الحيوية.

ثالثاً. مستويات التراتيبة في الحياةLevels of Organization in Life

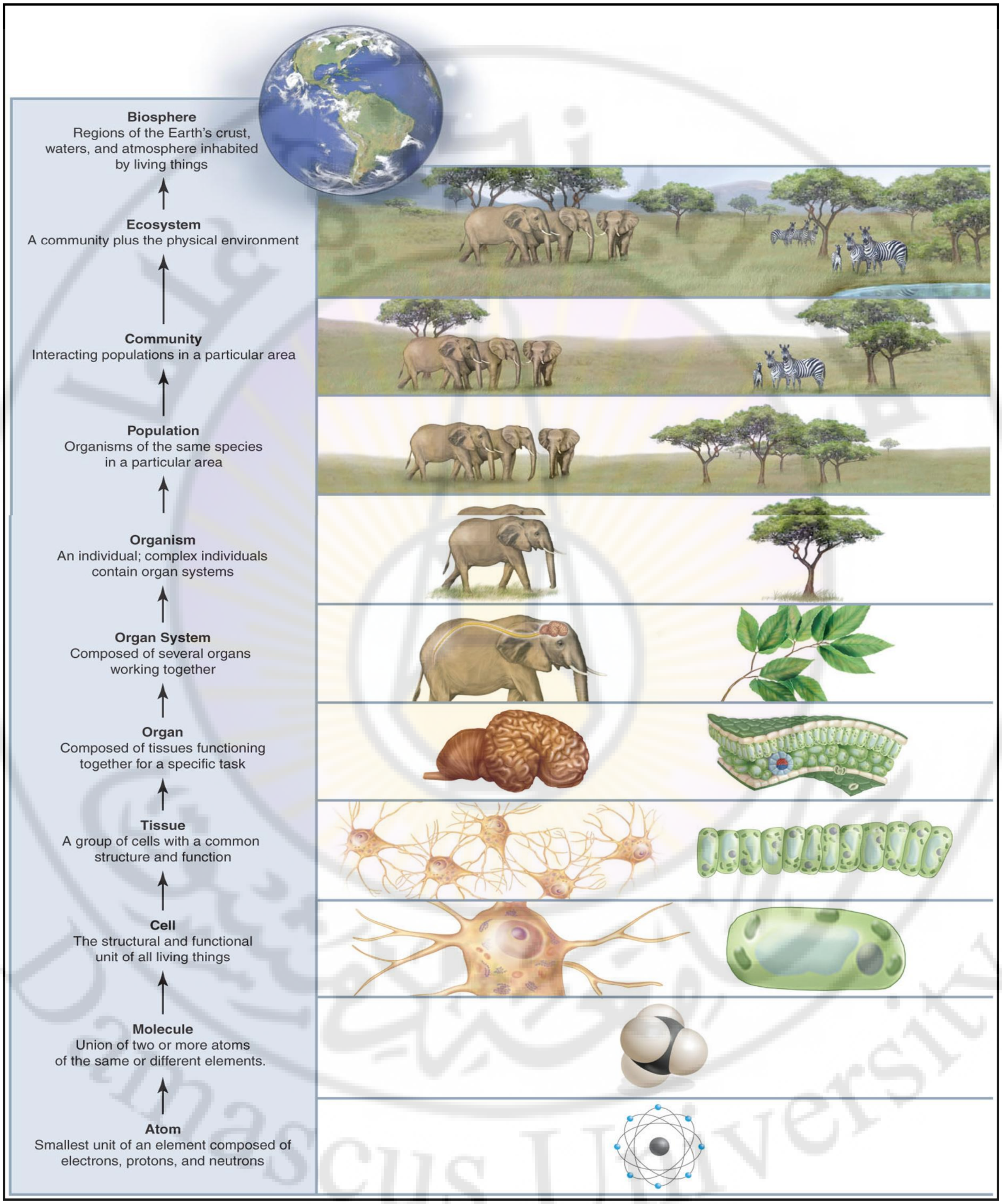
إنّ للحياة بنية منظمة عالية التعقيد تتبع مقياساً من الأصغر إلى الأكبر كما يلي (الشكل 1–1):

- الذرة Atom: وهي أصغر وحدة لجميع المواد، تتألف من إلكترونات وبروتونات ونيوترونات.
- الجزيء Molecule: وهو ارتباط ذرتين أو أكثر، من نفس العنصر الكيميائي أو من عناصر كيميائية مختلفة. ومن أهم جزيئات الحياة هي ما يعرف بالجزيئات الكِبَرِيَّة الأربعة: السكاكر والدسم والبروتينات والأحماض النووية.
- العضيّات Organelles: تحتوي بعض الخلايا على تراكمات للجزيئات الكِبَرِيَّة محاطة غالباً بغشاء حيوي. والعضيّات الخلوية هي بنى صغيرة توجد ضمن الخلية وتؤدي وظائف نوعية لها. مثال: المتقدّرات في الخلايا الحيوانية، والمتقدرات والصانعات الخضراء في الخلايا النباتية.
- الخلية Cell: وهي الوحدة البنيوية والوظيفية الأساسية للكائنات الحية. ويمكن أن تصنّف الخلايا كطلائعيات النوى Prokaryotes، وهي كائنات وحيدة الخلية لا تمتلك عضيّات غشائية ولا نواة محاطة بغشاء، أو كحقيقيات النوىEukaryotes، وهي خلايا تحتوي عضيّات غشائية ونوى. مثال: الخلية العصبية في الحيوان.
- النسيج Tissue: تجتمع الخلايا في معظم الكائنات متعددة الخلايا لتشكّل نسيجاً، وهو يتألف من خلايا متشابهة تؤدي نفس الوظيفة. مثال: النسيج العصبي في الحيوان، والنسيج المتوسط في النبات.

- العضو Organ: ويتألف من عدد من النسج تجتمع معاً لتؤدي وظيفة محددة. مثال: الدماغ في الحيوان والورقة في النبات.
- الجهاز العضوي Organ System: وهو مستوى تراتبية أعلى يتألف من عدّة أعضاء مترابطة الوظيفة. مثال: الجهاز العصبي في الحيوان، والغصن في النبات.
- الكائن Organism: وهو إما متعدد الخلايا Multicellular ويضم أجهزة عضوية مختلفة ومتمايزة الوظيفة، كالفيل والشجرة، وإمّا يكون وحيد الخلية Unicellular من طلائعيات النوى، (مثال: الجراثيم) أو حقيقيات النوى (مثال: البارامسيوم).
- الجمهرة Population: وتتألف من عدد من الكائنات الحيّة من نفس النوع توجد في مكان معيّن. مثال: يمكن أن تضم الغابة عدداً كبيراً من نفس النوع من أشجار الصنوبر، بحيث تشكّل أشجار الصنوبر جمهرة واحدة.
- المجتمع Community: ويتضمّن تآثر أفراد من أنواع مختلفة في مكان محدد. مثال: يمكن أن تحتوي الغابةعلى أشجار الصنوبر وأنواعٍ من الأزهار والحشرات تشكّل جميعهامجتمعاً حيوياً في الغابة.
- المنظومة البيئية Ecosystem: وتتألف من المجتمع إضافة إلى البيئة الفيزيائية المحيطة، من ماء ومياه مطر وغازات النيتروجين والأكسجين والكربون في الهواء.مثال: الغابة نفسها هي منظومة بيئية.
- الكرة الحيويّةBiosphere: وتضم كلّ المنظومات البيئية الموجودة في كوكب الأرض من يابسة وماء وهواء، بما في ذلك جميع الكائنات الحية التي تعيش فيها وتتآثر مع بيئاتها النوعية.

رابعاً. تآثر الكائنات الحية مع البيئة Interaction with Environment

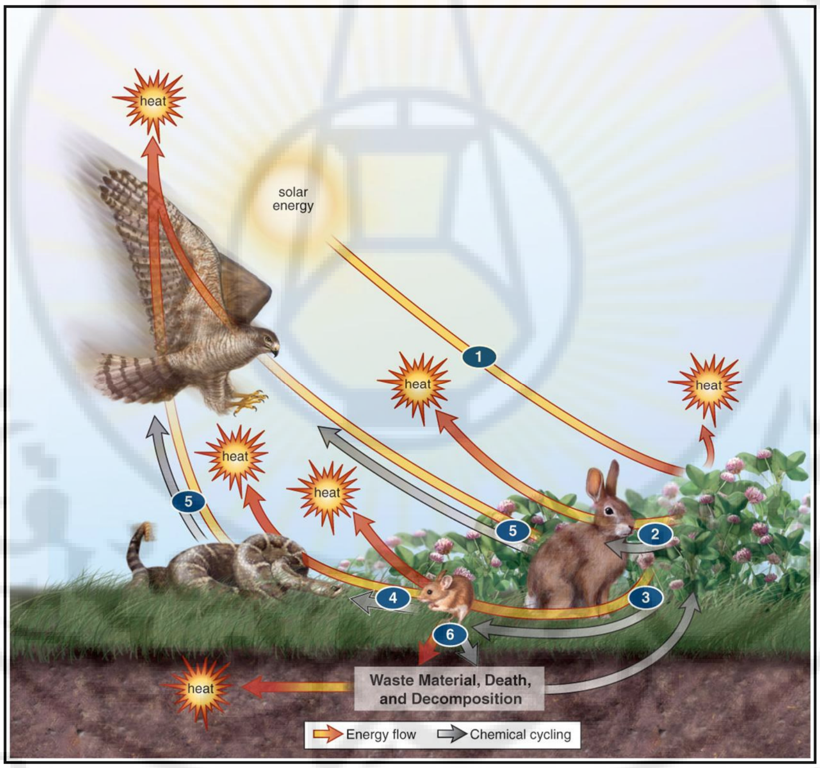
إنّ من أهم التآثرات بين الكائنات الحية والبيئة المحيطة هو ما يتعلّق بحاجة الكائنات إلى مصدرين أساسيين هما الطاقة Energy والمواد الكيميائية Chemicals. تستمدّ الكائنات الحيّة الطاقة من طاقة الشمس الضوئية التي تُحوّل إلى طاقة كيميائية بواسطة عملية التركيب الضوئي في الكائنات ذاتية التغذية يُخزّن قسم منها في الجزيئات الكِبَرِيَّة Macromolecules (سكاكر، بروتينات، دُسُم) على شكل طاقة الرابطة Bond Energy، وبالتحديد في الرابطة التساهمية بين ذرات الكربون (C–C). كما تتبدّد الطاقة ونكون بحاجةٍ إلى مصدر مستمر ودائم لها، إذ تُستنفَذُ في بناء الكائنات الحية، وكطاقة حركية ميكانيكية (حركة الخلايا، حركة العضيّات الخلوية، مضخات تبادل الأيّونات على سطح الخلايا .. إلخ)، وأخيراً، بشكل حرارة Heat تتبدّد عادةً من سطح الكرة الأرضية إلى الفضاء الخارجي .. إلى الكون Universe!



الشكل 1-1. يبيّن مستويات التراتبية ابتداءً من الذرة أصغر وحدة في العناصر الكيميائية وانتهاءً بالكرة الحيويّة.

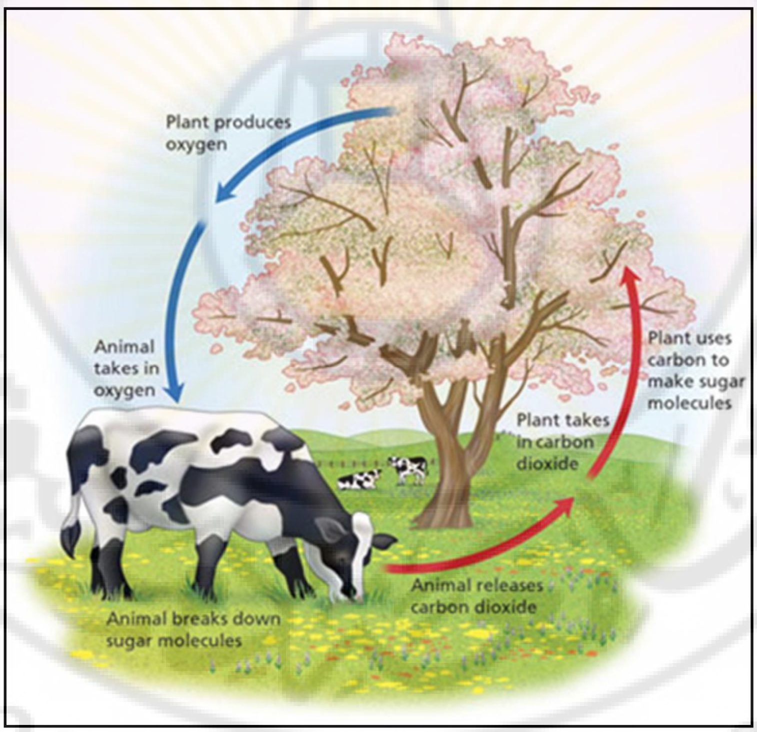
من جهةٍ أخرى، يتمّ تدوير وإعادة استخدام المواد الكيميائية، فتنتقل من شكل إلى آخر لكنها لا تنفد! فالمواد الكيميائية تدخل في تركيب الجزيئات الكِبَرِيَّة، وتنتقل من شكل إلى آخر عبر سلسلة التغذية Food Chain (نبات، حيوانات عاشبة، حيوانات لاحمة) إلى أن تتحلّل جثث الكائنات الحية، وتنتقل المواد الكيميائية إلى التربة والهواء ليعاد امتصاصها مرة أخرى من قبل النباتات واستخدامها في التركيب الضوئي مجدّداً. وكمثال على ذلك، تمتص النباتات عنصر الآزوت Nitrogen من التربة ليدخل في تركيب الأحماض الأمينية والبروتينات التي تصطنعها النباتات في التركيب الضوئي، لينتقل عنصر الآزوت بعدها إلى الحيوانات العاشبة واللاحمة على شكل بروتينات الغذاء، ومن ثمّ يعود الآزوت إلى التربة عند موت النباتات والحيوانات وتحلّل مكوناتها ليعاد استخدامه مرةً أخرى في التركيب الضوئي.

وهكذا، تكون كرتنا الأرضية مكتفية بالعناصر الكيميائية المتوفرة فيها، التي يعاد استعمالها مراراً وتكراراً، بينما تحتاج الحياة على كوكبنا إلى مصدر دائم للطاقة التي يعود قسم منها إلى الكون بشكل حرارة (الشكل 1−2).



الشكل 1−2. يبيّن التآثرات العديدة بين الكائنات الحيةمع الطاقة والمواد الكيميائية. 1) استهلاك الطاقة الضوئية للشمس من قبل النباتات بالتركيب الضوئي. 2 و 3) انتقال الطاقة والمواد الكيميائية من النباتات إلى الحيوانات العاشبة. 4 و 5) انتقال الطاقة والمواد الكيميائية من الحيوانات العاشبة إلى الحيوانات اللاحمة. 6) موت الكائنات وتحلل عناصرها وعودة العناصر الكيميائية مرة أخرى للتربة ليتم بعدها إعادة استهلاكها من جديد في عمليات التركيب الضوئي في النبات. ويُلحظ تبدّد الحرارة الناتجة عن التفاعلات الاستقلابية في العديد من المراحل وهذه الحرارة عادة ما تنطلق من الأرض إلى الفضاء الخارجي ما لم تحتبس داخل الغلاف الجوي.

ويهدف تآثر الكائنات الحية مع بيئاتها المختلفة بشكل رئيسي إلى تحقيق التوازن في المنظومات البيئية، وبشكلٍ يضمن استدامة الحياة. وإنّ من أهم الأمثلة الممتعة عن التوازن في المنظومات الحية هو تقارنCoupling عمليات الفسفرة التأكسدية Oxidative Phosphorylationوالتركيب الضوئي Photosynthesis (الشكل 3-1). فالكائنات الحية تقوم باستقلاب الجزيئات الكِبَرِيَّة (سكاكر ودسم وبروتينات) عبر العديد من التفاعلات الحيويةالمستهلكة للأكسجين منتجةً كميات كبيرة من غاز ثاني أكسيد الكربون CO_2 المنبعث إلى الهواء، والذي تتلقّفه الكائنات الحيّة ذاتية التغذيةلتستخدمه في اصطناع الجزيئات الكِبَرِيَّة نفسها، وهو ما يسمّى بتثبيت الكربون CO_2 Fixation، ويترافق ذلك مع تحرير كميات كبيرة من الأكسجين في الهواء. وهكذا، تضبط الكائنات غيرية وذاتية التغذية مستويات غازَيْ الأكسجين والكربون بحيث تؤمّن متطلّبات كل منهما في العمليات الحيوية لدى جميع الكائنات الحية.



الشكل 3-1. يبيّن الاستتباب في مستويات غازي الأكسجين والكربون في إحدى المنظومة البيئية، إذ تستقلب الأبقار السكاكر المتناولة مستهلكةً الأكسجين ومنتجة غاز الكربون الذي تستخدمه الأشجار في التركيب الضوئي وتصدر الأكسجين إلى الهواء.

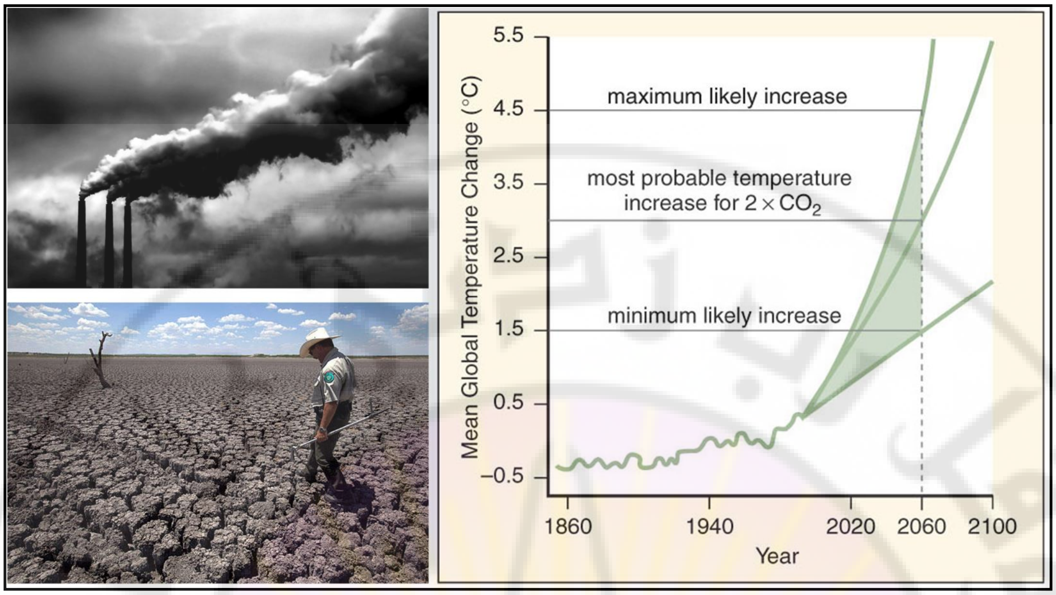
الاحتباس الحراري Global Warming

لقد شهدت العقود الماضية للأسف زيادات كبيرة في كميات غاز الكربون في الهواء الذي يَحْتَبِس في غلافنا الجوي الحرارة المنبثقة من سطح الأرض ويمنع انتشارها وتبدّدها إلى الفضاء الخارجي. وكثيراً ما يدعى تأثير غاز الكربون هذا بتأثير البيت الأخضر Greenhouse Effect بسبب تراكم غاز الكربون في البيوت البلاستيكية التي تُستنبت فيها النباتات خلال الليل.

وعلى الرغم من أن مساحة الغابات الكبيرة قد تقلّصت من نحو /14%/ إلى /6%/ من مساحة اليابسة على سطح الأرض، فهي ما تزال المُسهِم الأهم في تثبيت الكربون وخفض مستويات غاز ثاني أكسيد الكربون في الهواء، إضافةً إلى إنتاج الأكسجين. لكن، ومنذ بدء الثورة الصناعية في منتصف القرن التاسع عشر، أخذت مستويات غاز الكربون بالارتفاع، إذ شُرع باستخدام الوقود الأحفوري Fossil Fuel (مشتقات النفط) بكثرة، ونتج عن احتراقه كميات كبيرة جداً من غاز ثاني أكسيد الكربون (الشكل 1-4)! ترافق ذلك مع الزيادة السكانية في العالم وازدهار تربية المواشي تلبيةً للصناعات الغذائية، ومن ثمّ مع زيادة إنتاج غاز الكربون كناتج للتنفس، إضافةً إلى توسّع مساحة المدن والأبنية السكنية على حساب المساحات الخضراء.

والمحصلة هي: زيادة إنتاج غاز الكربون ونقص تثبيته. في الواقع، لقدأدّى ذلك إلى ارتفاع درجة حرارة الأرض بشكل مقلق وغير مسبوق! إذ قد تصلالزيادة المتوقعة في درجات الحرارة في حدّها الأعظمي إلى خَمس درجات مئوية في عام /2060/كما تشير بعض التوقعات، في حين دلّت تقارير عدّة أن مظاهر الاحتباس الحراري التي نشهدها اليوم (من ذوبان للجليد وارتفاع منسوب مياه المحيطات، والجفاف في الأراضي الخصبة وانخفاض معدّل هطول الأمطار) هي نتيجة ارتفاع درجة حرارة الأرض نحو درجة مئوية واحدة فقط!!

وهكذا، يمثّل الاحتباس الحراري أحد أهم الأمثلة عن التغير البيئي الذي على الكائنات الحية والإنسان التعامل معه كخطر جديّ يهدّد التوازن في منظوماتنا البيئية والكرة البيولوجية ككل.



الشكل 1-4. يبيّن الزيادة الكبيرة في انبعاث غاز الكربون الذي أدّى إلى ارتفاع درجة حرارة سطح الكرة الأرضية وما رافق ذلك من ذوبان للثلوج وتصحّر الكثير من الأراضي الزراعية الخصبة. فقد ازدادت درجة الحرارة منذ تسجيلها منتصف القرن التاسع عشر إلى يومنا هذا بنحو درجة واحدة، بينما تشير التوقعات المتشائمة إلى احتمال زيادتها بمقدار 3.5 درجة مئوية بحلول عام 2060!

خامساً. التنوع الحيوي وتصنيف الكائنات الحيةBiodiversity & Classification

تشير بعد التقديرات الحديثة أن عدد أنواع الكائنات الحية قد يصل إلى /30/ مليون نوعٍSpecies مما يجعل التعامل مع هذا العدد الهائل صعباً جداً إن لم تُصنّف هذه الأنواع العديدة جداً وتضمّ ضمن مجموعات يسهل من خلالها التعامل مع كل من تلك الكائنات الحيّة. ويعدّ التطور Evolution المصدر الأساسي لهذا التنوع، وهو عمليّة التحوّل التدريجي التي تبزغ من خلالها أنواع جديدة من الأنواع القديمة. ويدرس البيولوجيونBiologists، تطور الكائنات الحية اعتباراً من المستوى الخلوي المجهري حتّى مستوى المنظومة البيئية. وكان العالم Carl Linnaeusأوّل من اقترح في القرن التاسع عشر ترتيب الكائنات الحية المعروفة آنذاك ضمن منظومة تراتبية تصنيفية. ووضع فيهاالأنواع الأكثر تشابهاً ضمن مجموعة سُمّيت الجنس Genus. وبعد ذلك، وضعت الأجناس المختلفة ضمن مجموعة واحدة سمّيت بالعائلة Family. واستمر جمع الكائنات الحية إلى أن وصل إلى ما يدعبالنّطاق Domain. وتضمّ المنظومة التصنيفية الحالية ثمانية مستويات للتراتبية من الأصغر إلى الأكبر، وهي: النوع Species، الجنس Genus، والعائلة Family، والرتبة Order، والصف Class، والشعبة Phylum، والمملكة Kingdom، والنطاق (أو المجال) Domain.

في الواقع، إن المستوى الأعلى أو النطاق هو مصطلح جديد نسبياً أضيف منذ التسعينيات من القرن الماضي. وقد ميّز علماء الأحياء ثلاثة نطاقاتٍ للحياة هي حقيقيات النوى Eukarya والعتائق (أو الجراثيم البدائية) Archaea والجراثيم Bacteria. ويضم نطاق حقيقيات النوى الكائنات الحية التي لخلاياها نوى وتتوزع بين أربع ممالك هي مملكة الفطور Fungi، ومملكة النباتات Plants، ومملكة الحيوان Animals، ومملكة الأوالي Protists (الشكل 1-5). والجدير بالذكر أن الأوالي هي مجموعة ضخمة جدّاً من الكائنات الحية التي يمكن تعريفها بالاستبعادExclusion، أي إنها تضم جميع حقيقيات النوى التي لا يمكن تصنيفها ضمن الفطور والحيوانات والنباتات.



الشكل 1-5. يبيّن مثالاً عن نطاق الجراثيم Bacteria إضافةً إلى أربعة أمثلة عن أشهر ممالك الكائنات الحية حقيقيات النوى؛ البارامسيوم، من مملكة الأوالي؛ وفطر Morel، من مملكة الفطور؛ وعبّاد الشمس Sunflower، من مملكة النباتات؛ وإوزّة الثلجSnow goose، من مملكة الحيوانات.

من جهةٍ أخرى، يعمل البيولوجيون على تصنيف الأنواع التابعة لنطاقي العتائق والجراثيم في العديد جداً من الممالك. والعتائق هي كائنات وحيدة الخلية دون نواة، وتضم عدداً من الكائنات التي تعيش في ظروف قاسية جداً، مثل تلك التي تعيش في الينابيع الحارّة حول فوهات البراكين. في حين تضم الجراثيم كائنات وحيدة الخلايا مختلفة تماماً عن العتائق سواء من إذ المادة الوراثية أو العمليات الكيميائية الحيوية التي تتم داخل الخلايا. وتصنّف كل من العتائق والجراثيم ضمن طلائعيات النوى.

ويمكن تلخيص الخصائص الأساسية لكل من مجموعات الكائنات الحيّة الأكثر شهرة وتنوّعاً بالجدول 1-1.

الجدول 1-1: الخصائص الأساسية لنطاقات الكائنات الحية.

المجموعة	الخصائص الأساسية
نطاق الجراثيم Bacteria	• توجد بشكل وحيدات خلية أو مجموعات "مستعمرات "colonies خلوية. • ليس لها نواة Nucleus. • لا تمتلك عُضّيات Organelles محاطة بأغشية. • تكون المادة الوراثية بشكل صِبغي دائري Circular Chromosome بالإضافة إلى بلاسميدات دائرية Circular Plasmids. • تملك ريبوزومات Ribosomes لكنها أصغر من ريبوزومات حقيقيات النوى Eukaryotes. • يتألف جدارها الخلوي من بيبتيدوغلكان Peptidoglycan. • تتكاثر لا جنسياً Asexual Reproduction.
مملكة الأوالي Protists	• جميع الأوالي هي حقيقيات نوى. • توجد إمّا بشكل وحيدات خلية وإمّا مجموعات خلوية. • تُقسم إلى: o الحيوانات الأوالي Protozoa أو الأوالي الشبيهة بالحيوانات Animal-like Protists. o النباتات الأوالي Plant-like Protists. o الفطور الأوالي Fungi-like Protists. • تمتلك النباتات والفطور الأوالي جُدُراً خلويةً يختلف تركيبها حسب نوع الخلية، بينما تكون الحيوانات الأوالي عديمة الجدار الخلوي.
مملكة الفطور Fungi	• حقيقيات النوى. • غيرية التغذية Heterotrophs. • يتكوّن الجدار الخلوي فيها من الكيتين Chitin (وهو عديد سكاكر يحتوي مجموعات أمينية). • توجد بشكل وحيدات خلية أو كتل كبيرة من الخلايا، والتي تؤلف عادة المشيجة Mycelium. • تتكاثر بالأبواغ Spores.
مملكة النباتات Plants	• كائنات عديدة الخلايا تتمايز فيها الخلايا لتشكّل نسجاً Tissues. • تمتلك الخلايا جُدُراً خلويةً تتألف من عديد سكاكر هو السيللوز Cellulose. • جميع النباتات ذاتية التغذية Autotrophs.
مملكة الحيوانات Animals	• كائنات عديدة الخلايا تتمايز فيها الخلايا لتشكّل نسجاً Tissues. • لا تمتلك الخلايا جُدُراً خلويةً. • جميع الحيوانات غيرية التغذية Heterotrophs.

وبالإضافة إلى دوره في التصنيف، فقد اقترح العالم Linnaeus منظومة تسمية ثنائية Binomial Nomenclature لكل نوع من الكائنات الحية. وتتألف هذه المنظومة من اسم الجنس Genus (بالحرف الأول الكبير) متبوعاً باسم النوع Species (بالحرف الأول الصغير) وكلاهما يكتب بالحروف المائلة نظراً لأن المنظومة تستخدم التسميات اللاتينية. وهكذا، أعطي لكل نوع اسم ثنائي محدد بحيث يتمكّن العلماء والباحثون في جميع أرجاء العالم من تعريفه بدقّة. وعلى سبيل المثال، يسمى النوع البشري بالإنسان العاقل *Homo sapiens* أو اختصاراً *H. sapiens* وهو من جنس الإنسان*Homo* ومن نوع العاقل *sapiens*. كما تسمّى واحدة من أشهر الجراثيم بالإشريكية القولونية *Escherichia coli* أو *E. coli* وهي من جنس الإشريكيات ونوع القولونية. ويقارن الجدول 1-2 التصنيف الثماني لكل من الإنسان العاقل ونبات الذرة اللذين يشتركان فقط بمستوى التصنيف الأعلى، أي بنطاق حقيقيات النوى. ويحتوي كل مستوى في هذه التراتبية على عدد أكبر من الأنواع بالمقارنة مع المستوى الأدنى منه. وهكذا، تنتمي الفئران والكلاب والقرود والبشر إلى صف الثدييات Mammals بينما تنتمي القرود والبشر إلى رتبة الرئيسات Primates وينتمي الإنسان وحده إلى عائلة الأناسي Hominidae.

الجدول1-2: مثال عن التصنيف الثماني لكل من نوعي الإنسان ونبات الذرة الصفراء.

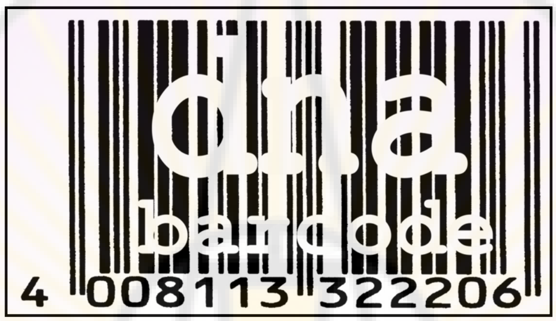
المجموعة	البشر Human	الذرة Corn
المجال Domain	حقيقيات النوى Eukaryotes	حقيقيات النوى Eukaryotes
المملكةKingdom	الحيوانAnimal	النبات Plant
الشعبةPhylum	الحبليات Chordata	النباتات المزهرة Anthophyta
الصفClass	الثدييات Mammalia	أحاديات الفلقة Monocotyledones
الرتبةOrder	الرئيسات Primates	الكوميليناتCommelinalis
العائلةFamily	الأُناسي Hominidae	النجيلية Poaceae
الجنسGenus	الإنسان *Homo*	الذرة*Zea*
النوعSpecies	الإنسان العاقل *H.sapiens*	الذرة الصفراء*Z. mays*

التصنيف عبر شيفرة الدنا DNA Barcoding

طُبّقت حديثاً تحاليل المادة الوراثية DNA في تصنيف الكائنات الحية، إذ تختلف المادة الوراثية بين كل نوع من الأنواع ضمن الجنس نفسه ويمكن تمييزها بعضها من بعض باستخدام اختبارات خاصّة. واستخدم

مؤخّراًمصطلح شيفرة الدنا DNA barcoding لتمييز الأنواع بعضها من بعض، بحيثيكون لكل نوع الشيفرة الخاصة به التي تشبه الرمز الملصق على المعلّباتالمبيعةفي البقّاليات (الشكل 1-6).

ويتميّز هذا التصنيف الجديد بالدقة العالية وبالقدرة على تمييز الأنواع شديدة الشبه من إذ الشكل والوظائف. ولذلك العديد جدّاً من التطبيقات المهمّة نذكر منهاالمثال التالي:تنمو في إحدى حقول القمح عشبة ضارّة تسبب خسارة كبيرة في محصول القمح، واستخدمت لإبادتها عدة أنواع من المبيدات العشبية دون جدوى. يستطيع المزارع الآن إرسال عينة من العشبة إلى المخبر التخصصي الذي سيحدّد بدقة متناهية نوع العشبة الضارة عبر تحليل الدنا، ومن ثمّ يوصي باستخدام المبيد العشبي النوعي والمناسب للتخلّص من تلك العشبة.



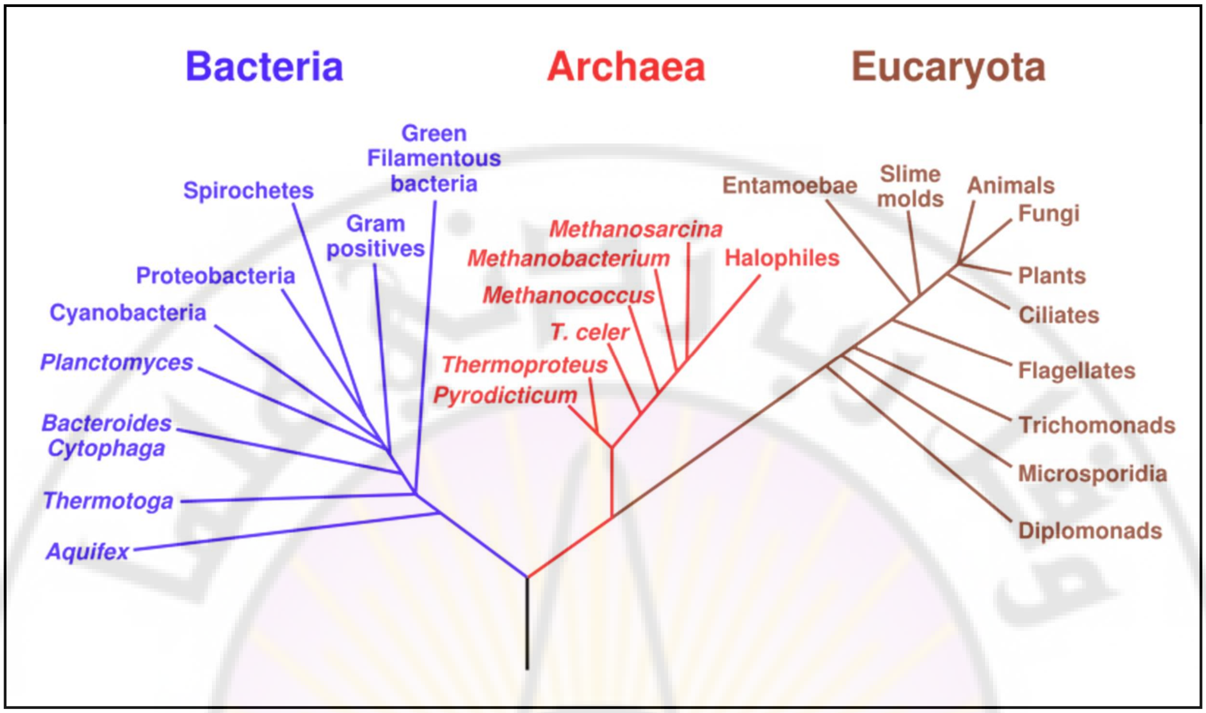
الشكل 1-6. يبيّن تصوّراً لشيفرة الدنا DNA Barcode التي يجري تطويرها لتصنيف أنواع الكائنات الحية، وتبدو بشكل ارقام تميّز كل نوع من الكائنات الحيّة.

سادساً. التطور والانقراض Evolution & Extinction

يختفي يوميّاً أكثر من /400/ نوع Species من الكائنات الحيّة، وهو ما يدعى بالانقراض Extinction،أو موت آخر كائن من نوع محدّد. مع ذلك، فإن أنواعاً جديدة تظهر أيضاً كل يوم، بحيث تكون متلائمة ومتكيّفةً مع البيئة المحيطة بها. لقد أسّس العالم تشارلز داروين Charles Darwin في كتابه أصل الأنواع عام /1859/ لعلم تطور الكائنات الحية، إذ أشار فيه إلى ما أطلق عليه قانون الاصطفاء الطبيعي Natural Selection Law، الذي بيّن فيه أنه عند ظهور تباين بيئي جديد يسمح لأفراد معينين من نوع ما بالاستحواذ على المزيد من مصادر الطعام والطاقة عموماً، فإن هذه الأفراد تميل إلى البقيا Survival وتمتلك عدداً أكبر من الذريّة بالمقارنة مع أفراد النوع الأخرى التي لم تتكيّف مع الظروف البيئية المحيطة. وهكذا، ومع تعاقب الأجيال، فإن كل جيلجديد يحتوي على أعضاء أكثر من الأفراد التي تكيّفت. وفي النهاية، فإنّ جميع الكائنات من هذا النوع ستكون من الأفراد التي تكيّفت بينما تَندُر أو تنقرض أفراد النوع الأخرى.

وربّما تفسّر نظرية التطوّر التشابه الموجود بين العديد من الكائنات الحيّة من إذ الشكل والسلوك حتى المادة الوراثية، كما قد تفسّر انقراض أنواع حيّة عديدة، كالديناصورات مثلاً، التي يبدو أنها لم تستطع التكيّف مع المنظومات البيئية التي سادت في وقت من الأوقات في كرتنا البيولوجية. مع ذلك، فإن النقض الأساسي لنظرية التطوّر هو في كونها قاصرة عن تفسير المستوى العالي في الترتيب Orderفي الكائنات الحيّة التي ظهرت لاحقاً في السلسلة التطورية. ومثاله الترتيب الذي تتحلّى به حقيقيات النوى نسبة إلى طلائعيات النوى، من إذ تكوّن النواة وترتيب عضيّات الخلية وتخصّصها في الخلايا حقيقيات النوى، مع العلم أن قانون الثرموديناميك يشير إلى أن المنظومات، ومنها المنظومات الحيّة، تسعى إذا تُرِكت إلى الفوضى وليس إلى الترتيب!

وقد استُخدمت شجرة القرابة الوراثيةPhylogenetic Tree(الشكل 1-7) في تلخيص العلاقات التطورية بين الكائنات الحية. وهذه الشجرة هي رسم يوضّح العلاقات التطورية بين الأنواع الحية اعتماداً على التشابهات والاختلافات في الصفات الوراثية الجينية أو الفيزيائية الشكلية أو كليهما. وتتألف الشجرة من عدة نقاط لتفرّع الأغصان Branches. وتمثّل العقد الداخلية الأسلاف، وهي النقاط التي يعتقد أن الأسلاف تباعدوا عندها لتكوين أنواع جديدة. ويعدّ طول الفرع كتقدير للزمن النسبي الذي استغرقه تطور أحد الأنواع إلى نوع آخر. وكان العالم Carl Woeseمن السبّاقين لاستخدام شجرة القرابة الوراثية مبيّناً من خلالها أن الحياة تطوّرت عبر خطوط ثلاثة تدعى اليوم بالنطاقات وهي الجراثيم والعتائق وحقيقيات النوى. وكان Woese أول من اقترح النطاق كمستوى تصنيفيّ جديد، وأدخل العتائق كنطاق جديد. ولرسم الشجرة، استخدم Woese العلاقات الوراثية عوضاً عن التشابه الشكلي. وشُكّلت شجرة Woese بعدمقارنة تسلسلات الدنا لجينات موجودة في جميع الكائنات الحية،التي اختلفت تسلسلاتها بشكل قليل عند كل من الكائناتولم تتأثر بالتغيرات البيئية طوال مدة التطوّر، لكونها جينات أساسية في حياة الكائنات. ومن تلك الجينات جينات السيتوكروم سيcytochrome cgenes، وهي من الجينات المهمّة المسؤولة عن إنتاج الطاقة في كل من طلائعيات وحقيقيات النوى على حدّ سواء.



الشكل 1-7. يبيّن النطاقات الثلاثة للحياة؛ الجراثيم Bacteria، والعتائق Archaea، وحقيقيات النوى Eukarya. وتظهر في حقيقيات النوى ممالك الحيوان والنبات والفطور إضافةً إلى العديد جداً من مجموعات الكائنات الحية الأخرى التي تنتمي إلى الأوالي Protists كالهدبيات Ciliates والسوطيات Flagellates والعفن الغروي Slime Mold والمتحولات Entamoeba، وغيرها.

سابعاً. النظرية العلمية The Scientific Theory

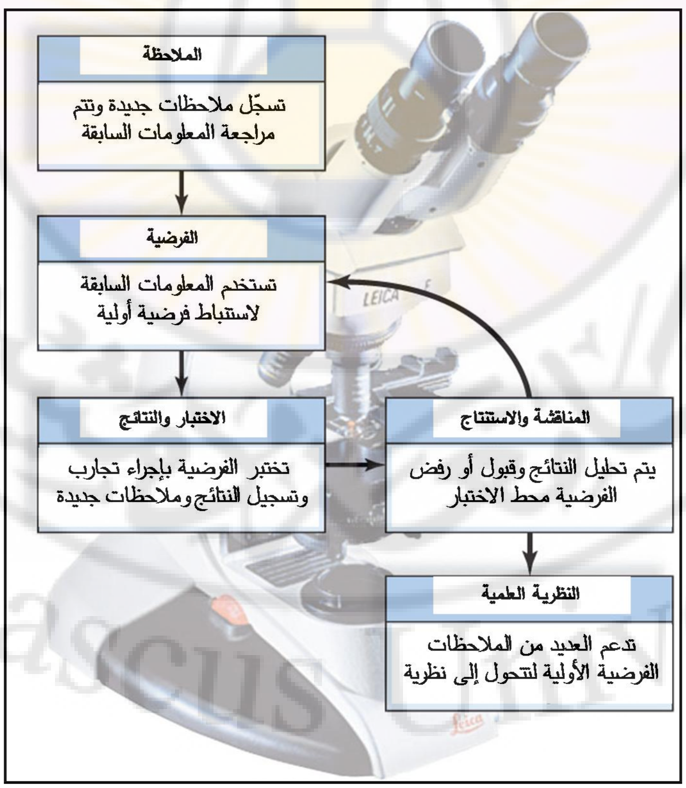
اعتمد تطور جميع العلوم ومنها علم الخلية إلى فرضيات Hypotheses عديدة تحوّل جزء كبير منها إلى نظريات Theories استندت إليها آلاف البحوث الهادفة إلى فهم أفضل للآليات الخلوية والجزيئية في الكائنات الحية وربط ذلك بالخلل المؤدي للأمراض، بينما تم نقض فرضيات أخرى وأعيدت دراستها ومناقشة عناصرها من جديد.

تتألف الدراسة العلمية المنهجية من خمسة عناصر أساسية (الشكل 1-8)، هي:

1. الملاحظة Observation: ويُعنى هذا العنصربمراقبة الظواهر الطبيعية وسلوكيات الكائنات الحية وتآثرها مع بيئاتها المختلفة. ومع تطوّر العلوم وتأسيس العديد من الفرضيات والنظريات بات من

الضروري مراجعة المنشورات العلمية المتعلّقة بهذه الملاحظة والاطلاع على المعرفة المتراكمة السابقة الخاصة بتفسيرها.

2. الفرضية Hypothesis: إذا اتّسمت الملاحظة بالجدّة والحداثة وعدم وجود نظريات سابقة لتفسيرها، عند ذلك يجب تأسيس فرضية تحاول تفسير الظواهر المدروسة باستخدام المنطق السليم.
3. الاختبار والنتائج Testing & Results: يتم التحضير لاختبار الفرضية عن طريق استخدام العديد من المواد والطرائق Materials & Methods وتصميم التجارب المناسبة لذلك وتسجيل النتائج وتوثيقها كما هي، دون تدخّل من قبل الأفراد العاملين بتلك التجارب، ودائماً بمقارنة المجموعات المختبرة التي تلقّت معالجات معيّنة مع مجموعات عيارية لم تتلقّ تلك المعالجات.
4. المناقشة والاستنتاج Discussion & Conclusion: تتم مناقشة النتائج ومحاولة تفسيرها باستخدام المنطق السليم ومقارنتها بنتائج سابقة نشرها آخرون ومحاولة الوصول إلى استنتاجات تدعم الفرضية أو تثبت أن الفرضية كانت خاطئة.
5. النظرية العلمية Scientific Theory: عندما تُثبت الفرضية صوابيتها وتدعمها فرضيات ونتائج أخرى صحيحة وموثوقة، يمكن أن تتحول الفرضية إلى نظرية علمية راسخة.



الشكل 1-8.العناصر الخمسة للدراسة العلمية المنهجية الصحيحة.

خاتمة

اطّلعنا في هذا الفصل على تنوع الكائنات الحية، ودرسنا خصائصها العامّة وتصنيفها وبعض أشكال التآثر مع بيئاتها لننتقل في الفصل الثاني من هذا الكتاب إلى دراسة تنوّع الجزيئات الكيميائية المكوّنة للخلية، ومن ثم في الفصل الثالث وانتهاءً بالفصل الثاني عشر إلى دراسة الخلية الحيّة بجميع مكوناتها ووظائفها المختلفة، وبما يؤسس لفهم أعمق للتغيرات المَرَضيّة التي تطرأ على الكائنات الحيّة على مستوى الخلايا والنسج والأعضاء، الأمر الذي يقع في صلب اهتمام الاختصاصيين في مجال العلوم الطبية.

الفصل الثاني

التركيب الكيميائي الحيوي للخلية

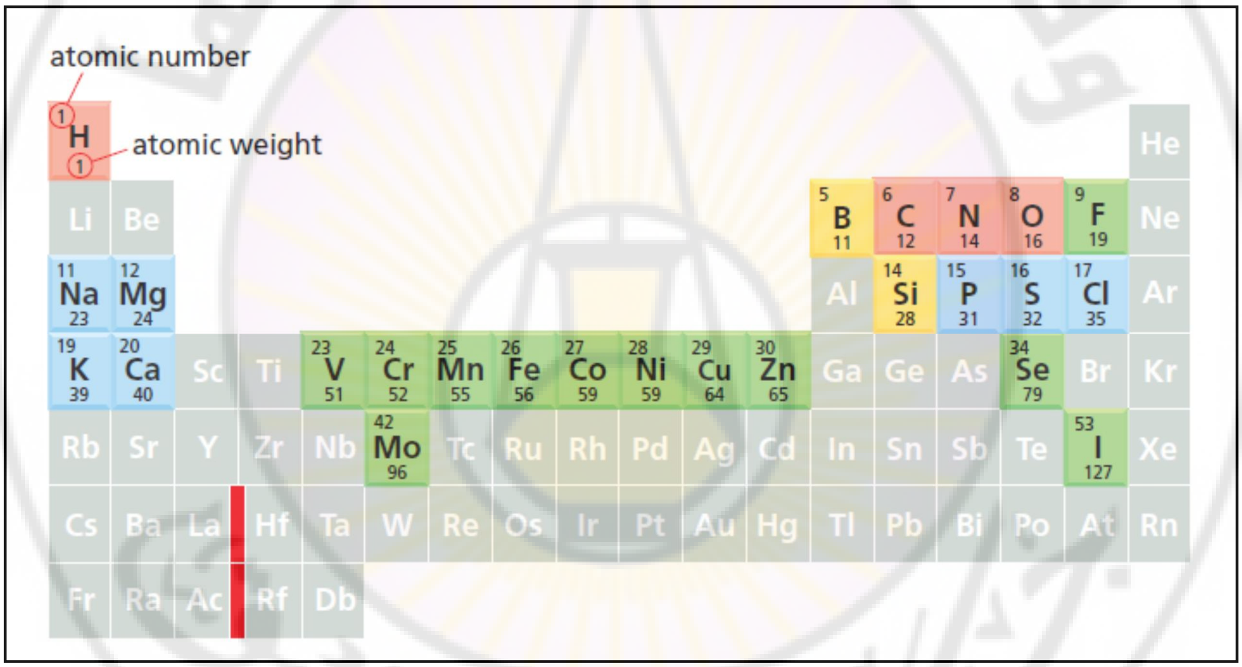
BIOCHEMICAL STRUCTURE OF THE CELL

المحتويات Contents

أوّلاً. مقدّمة

الخلية جهاز معقّد يتألّف من مليارات المركّبات والجزيئات الكيميائية المختلفة والمنتظمة وفق تناسق بديع من التفاعلات الكيميائية التي تشكّل بمجملها مفهوم الاستقلاب Metabolism.تؤدّي الخلية رغم صغر حجمها جميع الوظائف التي تُميّز الكائنات الحية، وتكمن الغاية الرئيسية من العمليات الحيوية التي تجري ضمن الخلية في الحفاظ على حياتها وتكاثرها.

تضم الطبيعة المحيطة بنا اثنين وتسعين عنصراً كيميائياً رئيساً، يشكّل أربعة منها، الهيدروجين والكربون والأكسجين والآزوت، نحو /99%/ من كتلة الذرات الموجودة في جسم الإنسان، بينما تشكّل سبعة عناصر أخرى نحو /0.9%/ (الشكل 2-1).



الشكل 2-1. العناصر الكيميائية المشكّلة لكتلة الكائن الحي. تشكّل العناصر الأربعة باللون الأحمر /99%/ من جسم الإنسان، والعناصر باللون الأزرق /0.9%/، بينما يتطلّب الإنسان مقادير زهيدة من العناصر باللون الأخضر، فيما لا يزال هنالك جدال حول أهمية وضرورة وجود العنصرين باللون الأصفر للحياة.

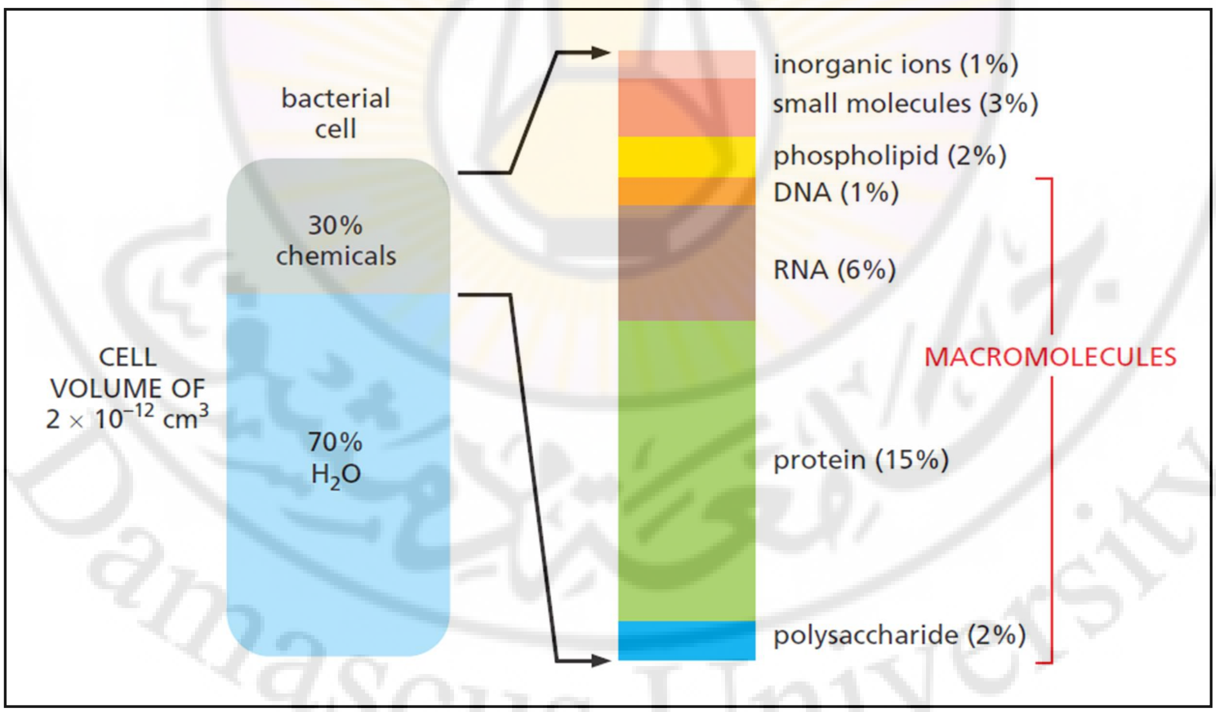
وتكون العناصر الكيميائية السابقة الداخلة في تركيب الخلية إما على شكل أيّونات (شوارد)Ions أو أنها يتّحد بعضها مع بعض بنسب متفاوتة مشكّلةً جزيئات Molecules بسيطة ذات أوزان جزيئية صغيرة تعرف بالجزيئات الصِغريَّة Micromolecules مثل الماءوكلوريد الصوديوم، أو يشكّل جزيئات معقّدة أوزانها الجزيئية كبيرة تسمى الجزيئات الكِبَريَّة Macromolecules كالبروتينات والسكاكر والدسم والأحماض النووية.

لقد تمكن الباحثون باستخدام طرائق البحث المألوفة (التقطيع، والتثفيل، والتحليل الفيزيائي والكيميائي) من استخلاص ودراسة أغلب المواد الداخلة في بنية الخلية وعضيّاتها Organelles، ووجدوا أن المادة الحية لدى مختلف الكائنات مكونة من ماء، وأملاح، وبروتينات، وشحميات، وسكاكر وأحماض نووية، إضافة لوجود مركبات أخرى عضوية ولاعضوية لكن بكميات أقل من المركبات الأساسية.

ولا بدّ من الإشارة إلى أن التحديد الكمي للمركبات الداخلة في بنية الخلية هو أصعب من التحديد الكيفي، ويعزى ذلك لضرورة التخلص من المواد بين الخلوية. لذا فإن أغلب الدراسات التحليلية الكمية تستخدم خلية أو بضع خلايا تكون في الأصل منفصلة بعضها عن بعض مثل البيوض أو وحيدات الخلايا كالجراثيم (الجدول 2-1) و (الشكل 2-2).

الجدول 2-1: النسبة المئوية (%) للمواد الداخلة في تركيب بيضة قنفذ البحر

المادّة	الماء	البروتينات	الشحميات	السكاكر	أملاح معدنية
النسبة المئوية (%)	77.3	15.28	4.81	1.35	0.34



الشكل 2-2. محتوى الخلية الجرثومية من الجزيئات الكيميائية المختلفة عدا الماء، التي تشكّل نحو /30%/ من كتلة الخلية، يتألّف نصفها من البروتينات إضافة إلى نسب متفاوتة من الجزيئات الصغريّة والكِبَرِيَّة الأخرى.

ويمكن أن نقسم الجزيئات الكيميائية الداخلة في بنية المادة الحية للخلية، أو ما يدعى بالجبلّة Protoplasm، إلى جزيئات لاعضوية وأخرى عضوية، يبيّن الجدول 2-2 أهم الفروق فيما بينها.

الجدول 2-2: مقارنة بين الجزيئات العضوية واللاعضوية.

الجزيئات اللاعضوية Inorganic	الجزيئات العضوية Organic
تحتوي عادةً أيّونات موجبة وسالبة	تحتوي دائماً على ذرة الكربون مرتبطةً بذرات أخرى
تتواسطها عادةً الروابط الأيّونيّة	تتواسطها دائماً الروابط التساهمية
تحتوي دائماً على عدد صغير من الذرات	عادةً ما تكون كبيرة الحجم وتحتوي العديد من الذرات
تترافق عادةً مع الأشياء غير الحيّة	تترافق عادةً مع الكائنات الحيّة

وسنستعرض في هذا الفصل أهم الجزيئات العضوية وغير العضوية مع الإشارة إلى تركيبها وخصائصها ووظائفها في المتعضّيات الحيّة.

ثانياً. المركّبات اللاعضوية Inorganic Compounds

وتعرف بالجزيئات البسيطة وتضم الماء والأملاح والأيّونات المعدنية.

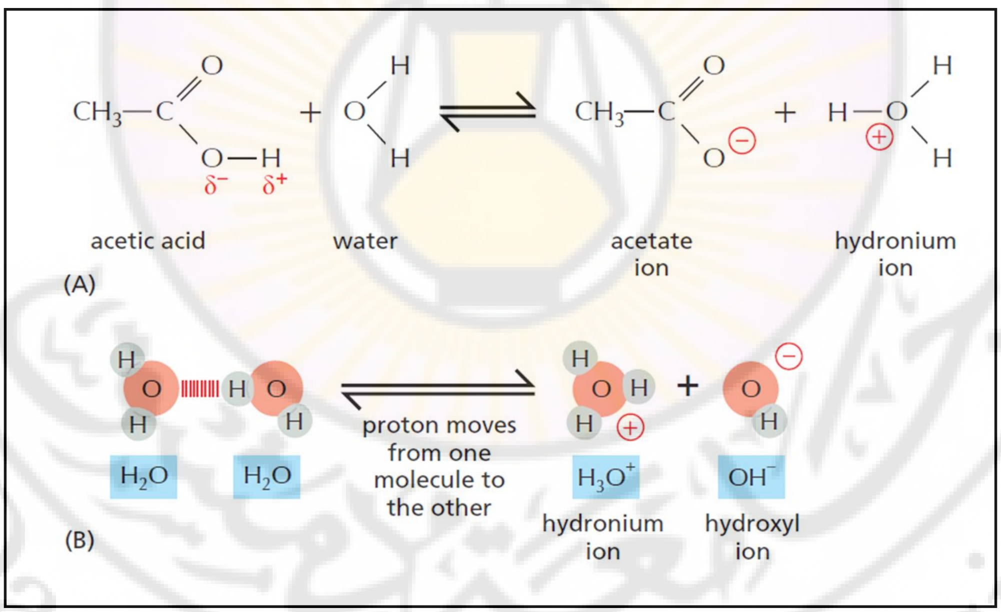
I.II. الماء Water (H_2O):

يحتل الماء أهمية كبرى في حياة المتعضيات الحية،ويؤدي نفاده إلى تلف الخلايا، وذلك بالرغم من أن بعض الكائنات الحية تستطيع أن تتحمل انخفاض نسبة الماء في طور من أطوار حياتها كالنباتات في طور البذرة والحيوانات في طور الكيسة. ويدخل الماء جسم الكائن الحي عن طريق تناوله المباشر من الوسط الخارجي أو تناول الأغذية الحاوية عليه، كما تُنتِج التفاعلات الكيميائية الحيوية في الخلايا كمية من الماء يعرف بالماء الاستقلابي Metabolic Water. وتَعبُر أغلب المواد الغذائية إلى داخل الخلية وهي منحلة في الماء بفضل استقطاب جزيئاته، كما تجري جميع التفاعلات الكيميائية المتعلقة بحياة الخلية ضمن وسط مائي.

وإنّ من أهم خصائص الماء استقطاب الرابطة بين الأكسجين والهيدروجين بحيث تكون الإلكترونات أقرب إلى ذرة الأكسجين منها إلى الهيدروجين مما يُضفي شحنة سالبة جزيئيا على الأكسجين وشحنة موجبة جزيئياً على ذرة الهيدروجين. ومن أهم تطبيقات ما سبق تشكّل الرابطة الهيدروجينية Hydrogen Bond بين جزيئات الماء التي تؤدّي من جهة إلى الارتباط القوي بين جزيئات الماء في المحلول، وتعطي الخصائص

المرنة لجزيئات الماء إذ يتحول من الشكل الصلب (الجليد) إلى الشكل السائل بعد تفكك عدد من الروابط الهيدروجينية بين جزيئاته وبالعكس، ومن جهة أخرى إلى تشكّل أيّونتَيْ الهيدروكسيل السالبة وأيّونة الهيدرونيوم الموجبة مما يساعد في تشرّد عدد كبير من الجزيئات المنحلة في الماء مثل الأحماض والأسس والأملاح (الشكل 2-3).

ويشكّل الماء الداخل في تركيب المادة الحية للخلايا نسبة تتراوح ما بين /50-90%/ من كتلة الخلية. وترتبط هذه النسبة بنوع المتعضية، بريّة أو بحريّة، فترتفع نسبة الماء في الكائنات البحرية عنها في الكائنات التي تعيش على اليابسة، بحيث تصل نسبة الماء في قنديل البحر إلى /99%/ في حين لا تتعدى نسبته /60%/ في النباتات الخشبية. وتتفاوت نسبة الماء أيضاً من نسيج لآخر، فتصل إلى /80%/ في النسيج الدموي، بينما تبلغ في الهيكل العظمي /20-27%/. كما تتعلق النسبة بالنمط الخلوي وبالنشاط الوظيفي للخلية، إذ تحتوي المادة البيضاء للدماغ /68%/ من وزنها ماء في حين تصل نسبة الماء في المادة الرمادية إلى /85%/.

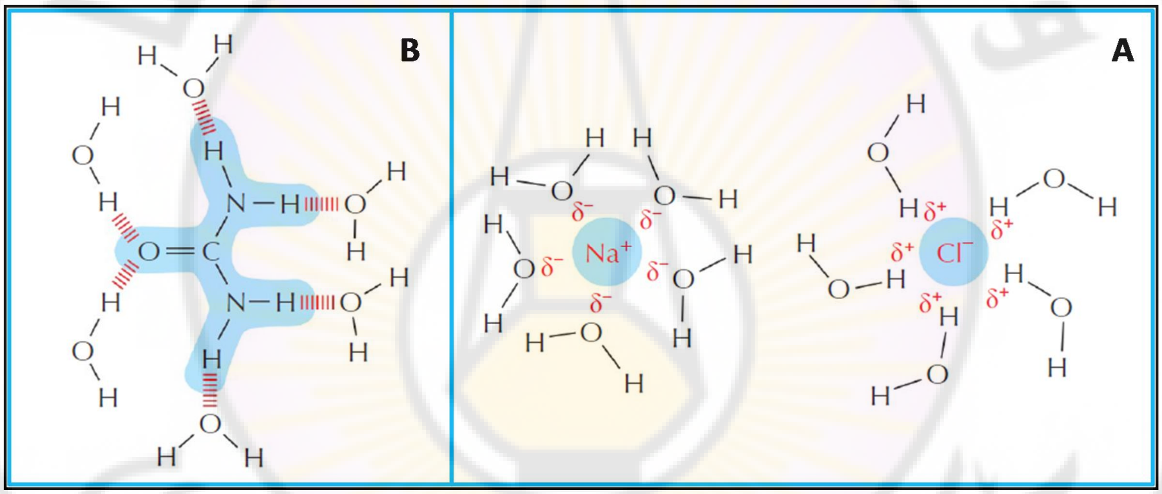


الشكل 2-3. ويوضّح انحلال حمض الخل في الماء وتشكّل أيّونة الهيدرونيوم (A)، والرابطة الهيدروجينية بين جزيئتي ماء التي يمكن أن تتشرّد لاحقاً لتنتج أيّونتَيْ الهيدروكسيل والهيدرونيوم (B).

ويوجد الماء ضمن الخلية بحالتين هما:

الماء الحر Free water: هو الماء المتوفر دائماً من أجل حادثات الاستقلاب الخلوي، ويشكّل الوسط الملائم لمختلف التفاعلات الكيميائية الحيوية، إذ يُعدُّ المذيب الأفضل للعديد من المركبات ضمن الخلية، كما يسمح بتشرّد المواد المذابة فيه (الشكل 2-4).

الماء المرتبط Bound Water: ويُقصَد به الماء الذي يسهم في تشكيل الروابط الهيدروجينية في الجزيئات الكِبَرِيَّة، إذ ترتبط جزيئاته مع جزيئات البروتين بروابط جَذبِيّة ضعيفة مشكّلةً الروابط الهيدروجينية بين جزيئات المواد (الشكل 2-4). ويسهم الماء بذلك في البنية الهندسية المعقّدة لمكونات الخلية كبناء جزيئات الحمض النووي الريبي المنزوع الأوكسجين والبروتينات. ويمكن اعتبار الماء المرتبط جزءاً من بنية الجبلّة. ويقدّر أن نحو (4.4%) من ماء الخلية يكون مرتبطاً، في حين يكون معظم ماء الخلية بالشكل الحر.



الشكل 2-4. الماء الحر والماء المرتبط. (A) الماء الحر: يرتبط مع الأيّونات المنحلّة فيه بروابط أيّونيّةلاستقطاب الرابطة بين ذرتي الأكسجين والهيدروجين في الماء بحيث يكون الأكسجين سالباً جزئياً بينما يكون الهيدروجين موجباً جزئياً. (B) الماء المرتبط بالجزيئات المنحلّة بروابط هيدروجينية تجعل المادة المنحلّة مماهةً hydrated ترتبط بالعديد من جزيئات الماء المحيطة بها.

ويمكن إجمال الوظائف المتعدّدة للماء في الخلايا كما يأْتي:

1. يعدّ الماء ناقلاً جيداً للحرارة مما يساعد على توزيع الحرارة الناتجة عن التفاعلات الكيميائية ويمنع ارتفاعها الموضعي.
2. يسهم في حادثة التنظيم الحراري Thermo-regulation، ويخمد وطأة الفروق الحرارية ما بين الوسط المحيط والوسط الداخلي لخلايا المتعضية، وذلك بسبب السعة الحرارية Heat Capacity العالية التي يملكها الماء بالمقارنة مع السوائل الأخرى.

3. يعمل على إيصال المواد الغذائية المنحلة فيه إلى جميع الخلايا، وينقل نواتج الاستقلاب عن طريق جهاز الإطراح.
4. يشكّل الوسط الذي تجري فيه الحادثات الاستقلابية والتفاعلات الإنزيمية، ويسبّب كثيرٌ من التفاعلات الكيميائية إمّا كسباً للماء وإمّا خسارته.
5. يعدّ الماء مذيباً جيداً للعديد من الأيّونات والمركبات الموجودة في الخلايا مؤدياً لخلق الضغوط الحلولية داخل الخلايا وخارجها، كما يعدّ مذيباً ممتازاً لكثير من المواد العضوية القطبية أو المحبة للماء Hydrophilic التي تمتلك مجموعة الهيدروكسيل (OH−) أو الكربوكسيل (COOH) أو الأمين (NH_2) أو الخلون (C=O) كونه يشكّل روابط هيدروجينية مع الزمر الكيميائية السابقة مشكلاً غلافاً مائيا يحول دون اتحادها بعضها مع بعض. أما المواد غير القابلة للذوبان في الماء، لعدم إمكانية تكوين روابط هيدروجينية معها، فتطفو على سطح الماء وتعرف هذه المواد بغير المستقطبة Non−polar أو المواد الكارهة للماء Hydrophobic.
6. يعدّ الماء مصدراً لإمداد الخلية بالأكسجين والهيدروجين اللذين يدخلان في تركيب العديد من المركبات العضوية التي تبنى منها المادة الحية، ونرى ذلك عند التركيب الضوئي إذ تسهم طاقة الشمس في شطر جزيء الماء إلى هيدروجين وأكسجين يُضافان لاحقاً إلى غاز الكربون لتشكيل المركّبات العضوية مثل السكاكر.

II.II. الأملاح والأيّونات المعدنية Salts & Ions:

تشكّل الأملاح جزءاً مهمّاً من بنية الخلية، وتكون ضروريّةً لحياتها، وتوجد في جميع أنواعها منحلة في الوسط المائي للخلية. وغالباً ما تتشرد الأملاح في الأوساط المائية معطيةً أيّونات وزمراً كيميائية موجبة الشحنة مثل: Mg^{++}،K^+، Na^+، Ca^{++}،وأخرى سالبة الشحنة مثل : NO_3^-،Cl^-، PO_4^{-3}، CO_3^- تتوزع بشكل متفاوت بين داخل الخلية وخارجها. وتتميز العناصر المعدنية بأنها متعددة وكثيرة، وتُقدّر نسبتها بالميليغرامات (ملغ) في جسم الإنسان، وتنقسم إلى مواد قابلة للانحلال بالماء وأخرى غير قابلة للانحلال فيه.

تؤدي الأملاح دوراً مهمّاً في الحفاظ على حياة الخلية. فإذا أزلنا الأملاح من الخلية بوضعها في ماء مقطر فإنها تموت مباشرة، كما أنها تسهم في تنظيم التوازن الحمضي القلوي ودرجة الحموضة pH لسوائل الجسم. وقد أثبتت الدراسات أن الأيّونات المعدنية تسهم في إنجاز العديد من الوظائف الخلوية كالانقسام الخلوي، كما

تتحكم بنفاذية الخلايا وتقلصها وقابليتها للتنبيه والاستجابة له، ويعزى ذلك إلى التوازن الدقيق للأيّونات الموجبة والسالبة داخل الخلية وخارجها.

لقد بينت طرائق التحليل أن نسبة أملاح البوتاسيوم K^+ تكون مرتفعة داخل الخلية يليها أملاح المغنيزيوم Mg^{+2} في حين تكون نسبة أيّونات الصوديوم Na^+والكالسيوم Ca^{++} مرتفعة خارج الخلية (تبلغ تراكيز الكالسيوم خارج الخلية /10,000/ ضعف تراكيزه في سيتوبلازما الخلية!). وتُعدُّ الأيّونات السالبة لأملاح الخلية في معظمها من الفوسفات ثم أيّونة البيكربونات الحمضية، وتوجد في بعض الخلايا أيّونة الكلور ولاسيّما في الكريات الدموية الحمراء والخلايا الكبدية. ولا بد من الإشارة هنا إلى احتواء السائل خارج الخلايا Extracellular Fluid (ECF)كميات كبيرة من أيّونات الكلور بعكس السائل داخل الخلايا الحاوي على كميات قليلة من أيّونات الكلور. إنّ لهذه الاختلافات والفروق في التراكيز والنسب بين الأيّونات دوراً مهمّاً جداً في حياة وعمل الخلية. وتشارك الأملاح في الحفاظ على ثبات درجة حموضة الوسط الداخلي للخلية، إذ تؤدي مع أيّونات البروتين دوراً واقياً (دارئاً)Buffering يَحولُ دون تبدّل درجة حموضة الخلية عند تعرضها لمؤثرات حامضية أو قلوية.

وللأيّونات وظائف عدّة، منها:

1. تساعد في تأمين التوازن المائي السّوي وتوزّع الماء في العضوية والسيطرة على حركة الماء بين خلايا الجسم.
2. تسهم في الحفاظ على الضغط التناضحي Osmotic Pressure للدم والسوائل النسيجية.
3. تساعد على تنظيم التوازن الحمضي – القلوي Acid–Base لسوائل الجسم.
4. تشارك في التفاعلات الكيميائية العديدة كمحفزات Inducers.
5. تؤدي دوراً في الاستثارة العصبية ونقل السيالات العصبية.
6. تدخل في بنية بعض المركبات الحية المهمة مثل الأحماض النووية والهيموغلوبين والهيموسيانين.
7. تؤدّي بعض الأيّونات المعدنية دور العوامل المساعدة Co–factors للإنزيمات، التي تصبح فعالة عند ارتباطها بالأيّونات، كما تسيطر على سرعة بعض التفاعلات في الخلية.

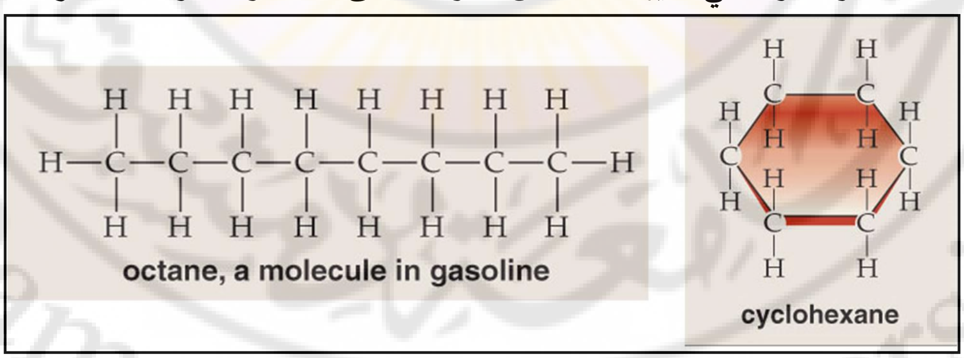
ثالثاً. المركّبات العضوية Organic Compounds

يُقصد بالمركبات العضوية تلك الحاوية على عنصر الكربون.

I.III. أهمية الكربون

يُعدُّ الكربون أساس البناء الحيوي، ويستطيع أن يكوّن معقّدات ذات جزيئات ضخمة وسلاسل طويلة تميز المادة الحية. وتتميّز ذرّة الكربون من غيرها باحتوائها على ستة إلكترونات، أربعةٌ منها في المدار الخارجي. ومن ثمّ، فإن استقرار ذرة الكربون يتطلّب أربعة إلكترونات أخرى تتشارك فيها مع ذرات مختلفة هي بشكل رئيسي العناصر الستة التالية التي تتألف منها كلمة CHNOPS، أي مع الكربون أو الهيدروجين أو الآزوت أو الأكسجين أو الفوسفور أو الكبريت. وتُعدُّ الرابطة C–C من أكثر الروابط ثباتيةً، وهي بذلك تتمكّن من حفظ طاقة الرابطة Bond Energy بشكل ممتاز بحيث تمثّل الجزيئات الكِبَرِيَّة المؤلفة من متماثرات Polymers من ذرّة الكربون، والسكاكر والدّسم إضافةً إلى البروتينات، المخزن الأساسي للطاقة في الكائنات الحيّة، تتحرّر منها بواسطة سلسلة من التفاعلات الإنزيمية التي تحطّم الرابطة C–C وتحرّر منها الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية في الخلية. ويمكن أن تكون متماثرات الكربون بشكل سلاسل طويلة، كمركّب الأوكتان، أو بشكل حلقات Rings، مثل السيكلوهكسان (الشكل 2–5).

والمركبات العضوية هي متنوّعة جدّاً تختلف بعضها عن بعض بعدد ذرات الكربون والعناصر التي ترتبط بها. يُضاف إلى هذا التنوع الكبير تعدّد المجموعات الوظيفية Functional Groups (الجدول 2–3) التي ترتبط بالمركبات العضوية، وتُضفي عليها خصائص متنوّعة تتعلّق بالمجموعة الوظيفية المرتبطة.

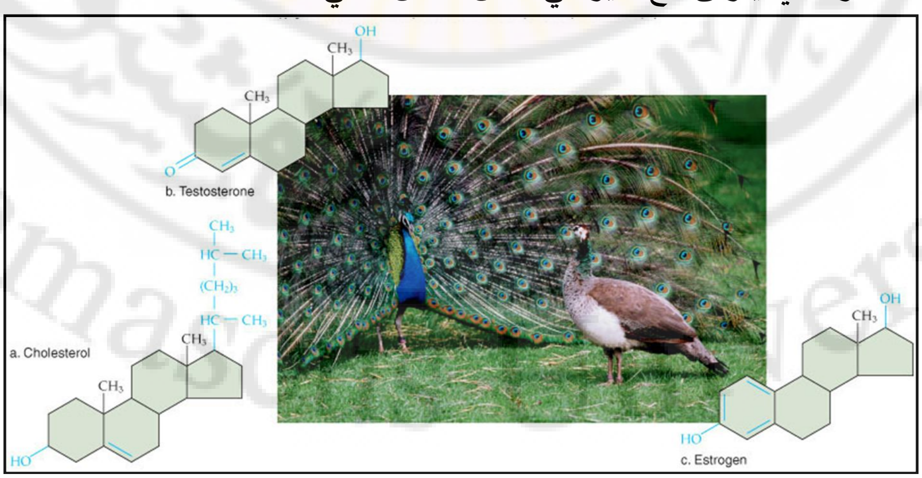


الشكل 2–5. متماثرات الكربون بالشكلين الخطّي Linear أو الحلقي Cyclic

الجدول 2-3: المجموعات الوظيفية الشائعة في المركّبات العضوية

Hydroxyl	R–OH	الهدروكسيل: ويوجد في السكاكر وبعض الحموض الأمينية
Carbonyl	R–C(=O)–H R–C(=O)–R	الكربونيل: ويكون إما بشكل ألدهيد Aldehyde يوجد في السكاكر أو خلون Keton يوجد في السكاكر
Carboxyl (acidic)	R–C(=O)–OH	الكربوكسيل: ويوجد في الحموض الدسمة والحموض الأمينية
Amino	R–N(H)–H	الأمين: ويوجد في الحموض الأمينية
Sulfhydryl	R–SH	السلفهدريل: ويشكّل الجذور ثنائية الكبريت، ويوجد في الحمض الأميني السيستئين
Phosphate	R–O–P(=O)(OH)–OH	الفسفات: ويوجد في الشحوم الفوسفورية (الفوسفوليبيدات) وفي النكليوتيدات

وتعرّف المجموعة الوظيفية بأنها مجموعة من الذرّات المترابطة التي تتفاعل دائماً بنفس الطريقة بغضّ النظر عن موقعها في الجزيء. ويمكن للمجموعة الوظيفية أن تؤدّي إلى تغيّر مهمّ وجذري في وظيفة المركّب العضوي وخصائص الكائن الحي. مثال ذلك، الفرق بين الهرمونين الجنسيين التستوستيرون والإستروجين، اللذين يختلف بعضهما عن بعض فقط باستبدال مجموعة الخلون في الأوّل بمجموعة الهيدروكسيل في الثاني (الشكل 2-6)، الأمر الذي يترافق مع تغيّر في جنس الكائن الحي.

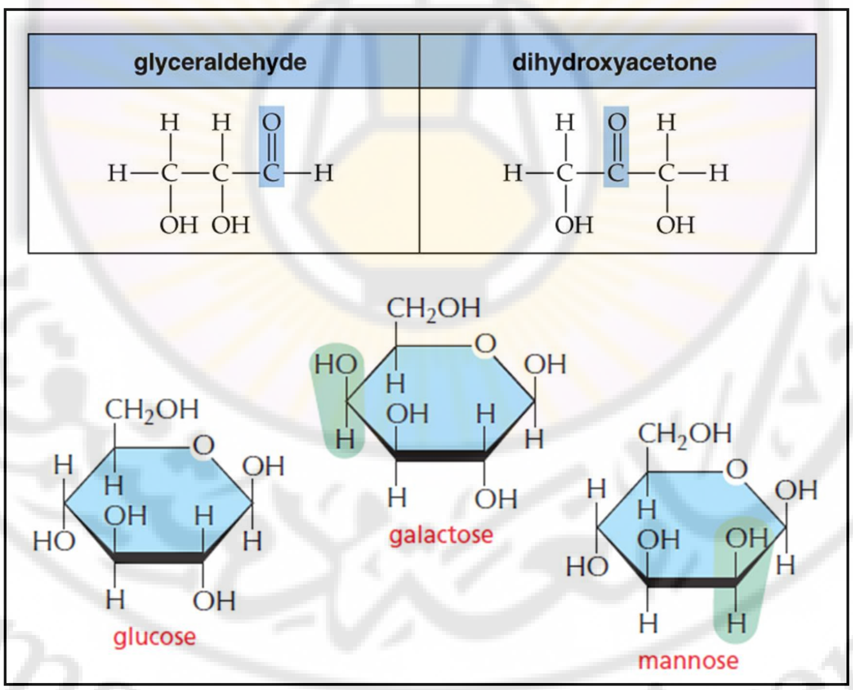


الشكل 2-6. يبيّن الفرق بين الهرمونين الجنسيين الذكري والأنثوي، اللذيْن يُشتقان من الكولسترول.

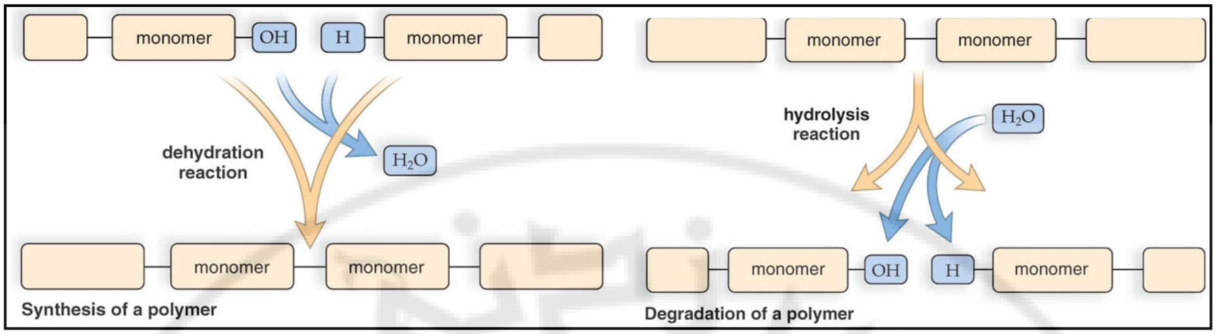
ولا بدّ من الإشارة أخيراً إلى أن بعض المركبات العضوية تشترك بالتركيب الجزيئي من الذرات، لكنها تختلف بترتيب تلك الذرات، فنحصل على ما يسمّى بالمُصاوغات Isomers. ومثال ذلك الفرق بين المركّبين الغليسير ألدهيد ودي هيدروكسي أستون في البنية والوظيفة على الرغم من أن كليهما يحتوي على نفس عدد ذرات الكربون والهيدروجين والأكسجين بصيغة جزيئية هي $C_3H_6O_3$، كما هو الفرق بين السكاكر الأحادية السداسية الغلكوز والغالاكتوز والمانوز التي تجمعها معاً الصيغة الجزيئية $C_6H_{12}O_6$(الشكل 2–7).

تتواسط الإنزيمات النوعية تفاعلات البلمهة والحلمهة

إنّ من أهم المركبات العضوية في الكائنات الحية هي الجزيئات الكِبَرِيَّة Macromolecules، وهي متماثرات Polymers تنتج من اتحاد عدد يتراوح بين العشرات وقد يصل إلى مئات الملايين من الجزيئات الموحودة Monomers. ويترافق ارتباط الجزيئات الموحودة بعضها مع بعض مع بلمهة Dehydration الجزيئات، أو نزع الماء، بينما يترافق تفكك المتماثرات إلى الجزيئات الموحودة مع الحلمهة Hydrolysis، أو إضافة الماء (الشكل 2–8).

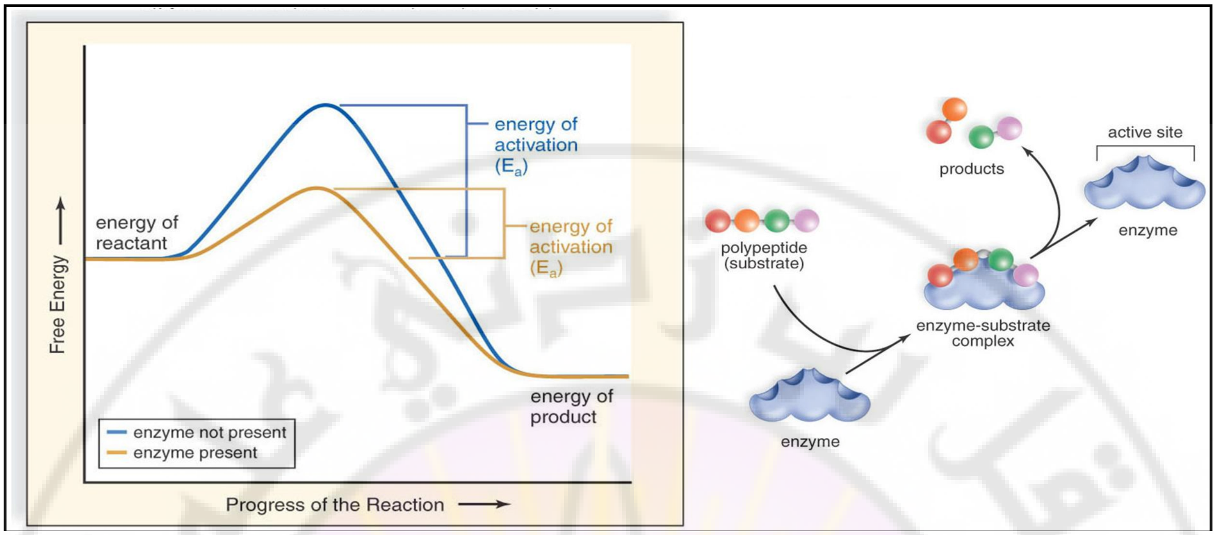


الشكل 2–7. بنية المصاوغات Isomers، ويبيّن بنية المصاوغين ثلاثيَيْ الكربون الغليسير ألدهيد والدي هيدروكسي أستون تجمعهما الصيغة الجزيئية $C_3H_6O_3$ والمصاوغات سداسية الكربون الغلوكوز والغالاكتوز والمانوز ذات الصيغة الجزيئية $C_6H_{12}O_6$.



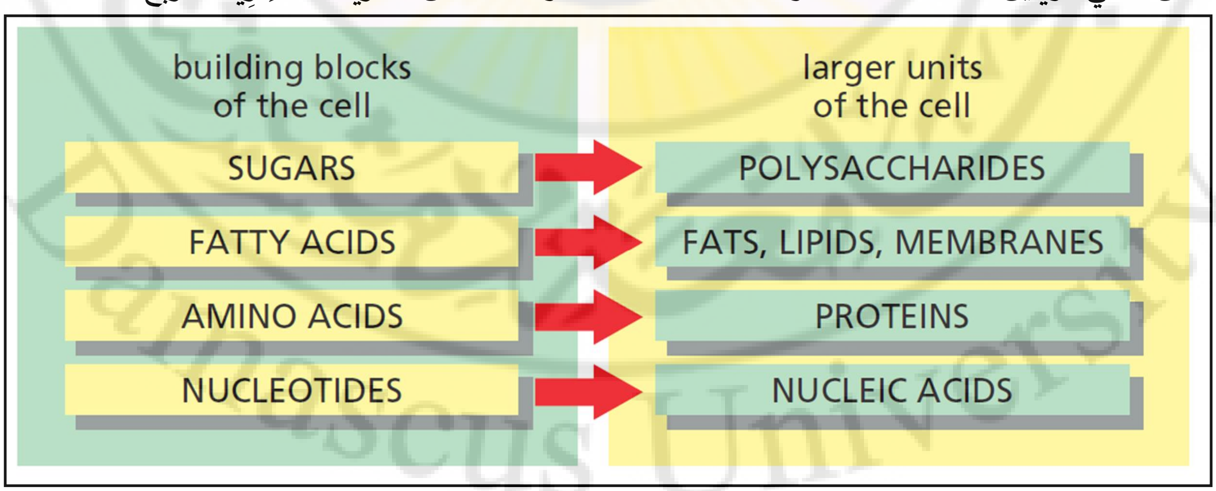
الشكل 2−8. تفاعلا البلمهة Dehydration والحلمهة Hydrolysis لتشكيل وتفكيك المركّبات الكِبَرِيَّة، على التوالي، بدءاً من الجزيئات الموحودة.

وتتواسط تفاعلات البلمهة والحلمهة لإنتاج أو هدم المركّبات الكِبَرِيَّة إنزيمات Enzymes نوعية خاصّة بكل من أنواع التفاعلات والركائز Substrates الداخلة فيها. ويكمن الدور الحقيقي للإنزيمات في تسريع التفاعلات عن طريق خفض طاقة التنشيط Activation Energy الضرورية لحدوث التصادم بين الجزيئات المتفاعلة. ففي التفاعلات غير المتواسَطَة بالإنزيمات نحتاج عادةً إلى رفع طاقة التنشيط للعناصر المتفاعلة لنزيد من فرصة لقاء هذه العناصر بعضها مع بعض ضمن وسط التفاعل، ويكون ذلك عادةً بتسخين التفاعلات إلى درجات تقارب /50−60/°م لزيادة اهتزاز الجزيئات في الوسط وتحفيز اصطدامها إلى حين الوصول إلى نواتج التفاعل. أما في التفاعلات المتواسَطَة بالإنزيمات، فلا نحتاج عادة إلى زيادة كبيرة في طاقة التنشيط إذ تحدث تلك التفاعلات في جسم الإنسان أو في التجارب المخبرية في الدرجة 37°م التي تكفي لتحقيق التلاقي بين الجزيئات المتفاعلة في تفاعلات التركيب، أو تحقيق الشكل الفراغي المناسب لتفكيك الجزيئات المتفاعلة في تفاعلات الهدم. ويكون ذلك بسبب امتلاك الإنزيمات لمواقع فعّالة Active Sites نوعية للجزيئات المتفاعلة تكون بمثابة الكراسي المناسبة فراغياً لتوضّع الجزيئات المتفاعلة (كالموحودات Monomers) قريباً بعضها من بعض في تفاعلات التركيب، أو توضّع المتماثرات Polymers بالشكل الفراغي الأمثل لتفكيكها (الشكل 2−9). وتجدر الإشارة إلى أنّ الإنزيمات لا تُستهلك في التفاعلات، إذ يقتصر دور الإنزيمات على تحفيز المواد المتفاعلة وتكوين النواتج Products، التي تنفصل لاحقاً عن الإنزيمات ليعاد استخدام هذه الأخيرة مرات ومرات إلى أن تتحوّل جميع الركائز إلى نواتج أو إلى أن يحدث تثبيط لعمل الإنزيمات بآليات متعددة. وأخيراً، فإن الغالبية العظمى من الإنزيمات هي بروتينات مع وجود بعض الإنزيمات الأخرى المكوّنة من الحمض النووي الريبوزومي RNAالتي تدعى الريبوزيماتRibozymes.



الشكل 2–9.آلية عمل الإنزيمات. يبيّن الشكل إلى اليسار دور الإنزيمات في خفض طاقة التنشيط الضرورية لتحول المادة المتفاعلة Reactant إلى منتج Product، إذ يظهر منحنى تبدلات الطاقة باللون الأزرق للتفاعلات غير المتواسَطَة بالإنزيمات وباللون البني للتفاعلات المتواسَطَة بالإنزيمات. وتظهر في الشكل إلى اليمين المواقع الفعالة في جزيء الإنزيم، التي تناسب فراغياً ارتباط الركيزة Substrate، المكونة في هذا المثال من عديد ببتيدي،الذي يتفكّك بتفاعل الحلمهة المتواسط بالإنزيم إلى ببتيدات أصغر، ليتحرّر الإنزيم مرة أخرى ويشارك في تحفيز المزيد من تفاعلات الحلمهة.

وبعد هذا العرض المسهب لأهمية المركبات العضوية وتفاعلات التركيب والهدم، البلمهة والحلمهة، سنستعرض في بقية الفصل المركبات العضوية الكِبَرِيَّة الأربعة الأساسية في الكائنات الحيّة، السكاكر والبروتينات والدّسم والأحماض النووية مسلّطين الضوء على بنية هذه الجزيئات ووظائفها المختلفة في الخلية والكائن الحي. ويبيّن الشكل 2–10 الوحدات الأساسية المكوّنة لكل من الجزيئات الكِبَرِيَّة الأربع.



الشكل 2–10. الوحدات البنائية للجزيئات الكِبَرِيَّة الأربع: عديدات السكاكر والشحميات والبروتينات والأحماض النووية.

رابعاً. الجزيئات الكِبَرِيَّة Macromolecules

I.IV. السكاكر (مائيات الفحم) Carbohydrates:

هي مواد عضوية تصنعها النباتات، يدخل في بنيتها ثلاثة عناصر هي الكربون بنسبة ذرة واحدة مع ذرتين من الهيدروجين وذرة واحدة من الأوكسجين، وتأخذ الصيغة العامة $C_n(H_2O)_n$. وينتج عن أكسدتها طاقة تستخدم لإجراء التفاعلات الكيميائية في الخلية، كما تسهم المواد الناتجة عن أكسدتها كطلائع بنائيّة للمركبات العضوية الأخرى.

تدخل السكاكر في تركيب خلايا وأنسجة كل الكائنات الحية، إذ تبلغ نسبتها في النباتات /90%/، وتقل عند الحيوانات، وتصل نسبتها في خلايا الإنسان إلى /2%/.

تُعدُّ السكاكر مركبات وظيفية، تخزينية، دعامية ووقائية، كما أنها تشكل وحدات بنائية Structural Unitsداخل الخلية، إذ يعد النشاء في الخلايا النباتية والغليكوجين في الخلايا الحيوانية من المواد السكرية التي تسهم في عمليات إمداد الخلية بالطاقة، في حين يدخل سكر الريبوز في بنية الأحماض النووية الريبية RNAوالريبوز منزوع الأوكسجين في تركيب الحمض النووي الريبي المنقوص الأوكسجين DNA.

تصنف السكاكر إلى ثلاثة أصناف رئيسة هي : سكاكر أحادية، وقليلات وعديدات السكاكر.

I.I.IV. السكاكر الأحادية (السكاكر البسيطة) Monosaccharides:

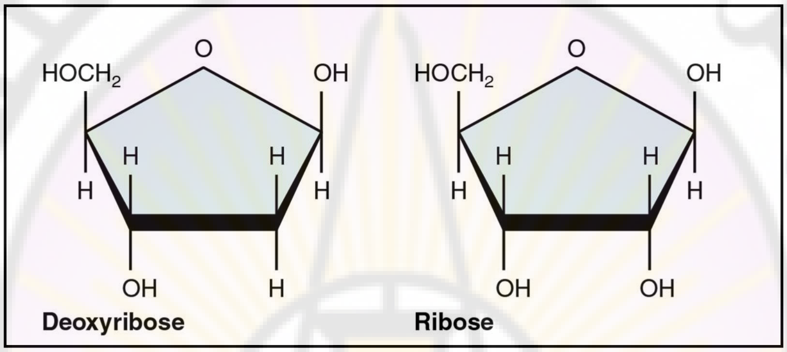
هي مركبات ذات هيكل كربوني مرتبط مع مجموعة هيدروكسيل يمكن أن تغير بنيتها من سلسلة خطية مفتوحة إلى بنية حلقية تحوي الأوكسجين. وتُعدُّ السكاكر الأحادية جزيئات صغيرة، حلوة المذاق، تذوب بسرعة في الماء، لا لون لها ولا رائحة، متبلورة ومُرجِعة (مُختزِلة)، لا يمكن تحليلها مائياً إلى مركبات أبسط منها. وتحتوي جميع السكاكر الأحادية على ذرة كربون لا متناظرة واحدة أو أكثر، لذا يكون لها أكثر من شكل فراغي تختلف بفعاليتها الضوئية (الشكل 2–7).

ترتبط السكاكر الأحادية بعضها مع بعض مشكلة سكاكر ثنائية مثل اللاكتوز أو سلاسل طويلة مثل الغليكوجين والسيللوز، وتقسم السكاكر الأحادية حسب عدد ذرات الكربون الموجودة إلى عدة أنواع، هي:

<u>السكاكر الثلاثيةTrioses(تريوزات):</u> سكاكر أحادية تضم ثلاث ذرات من الكربون، صيغتها العامة ($C_3H_6O_3$)،وتشمل سكرين فقط هما الغليسرألدهيد D–Glyceraldehyde، وثنائي هيدروكسي أسيتون Dihydroxy aceton (الشكل 2–7). ولا توجد هذه السكاكر في الطبيعة بشكل حر لكنها تتشكل خلال عمليات الاستقلاب.

<u>السكاكر الرباعية Tetroses(تيتروزات):</u> وتضم أربع ذرات من الكربون وصيغتها العامة ($C_4H_8O_4$)،وهي متعددةوأهمها : الثريوز Threoseوالإريثروز Erythrose و هما سكران ألدهيديان، وسكر كيتوني واحد هو الإيثرولوز Erythrulose.

<u>السكاكر الخماسية Pentoses (بنتوزات):</u> صيغتها الجزيئية ($C_5H_{10}O_5$)، وتُعدُّ من المركبات المهمّة للخلايا الحية، وأهمها سكر الريبوز الذي يدخل كوحدة بناء أساسية في تركيب الأحماض النووية RNA وسكّر الريبوز منقوص الأكسجين في DNA(الشكل 2-11).



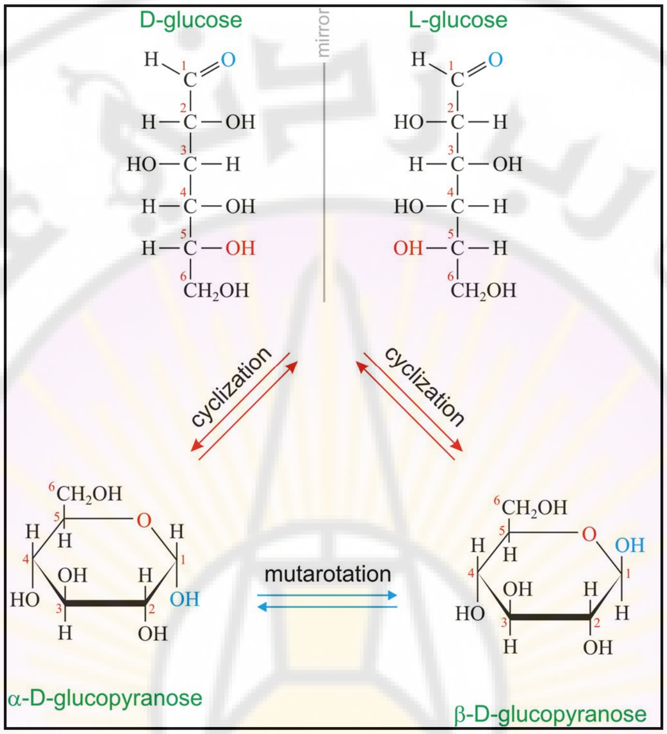
الشكل 2-11. السكران الخماسيان الريبوز والريبوز منقوص الأكسجين.

<u>السكاكر السداسية Hexoses (هكسوزات):</u> تُعدُّ من أكثر السكاكر الأحادية انتشاراً، وأهمها: سكر الغلوكوز Glucose، والغالاكتوز Galactose، والمانوز Mannose، وهي سكاكر ألدهيدية، والفركتوز Fructose، وهو سكر كيتوني. ويعطي تفكك السكاكر السداسية كمية كبيرة من الطاقة يستخدمها الكائن الحي في استمرار وظائفه الحيوية.

ويعدّ الغلوكوز أهم السكاكر السداسية على الإطلاق، **و**هو سكر سداسي ألدهيدي يمكنه أن يكوّن مركباً حلقيّاً عن طريق تفاعل مجموعة الهيدروكسيل الموجودة على الكربون رقم /5/ ومجموعة الكربونيل، ويعرف أيضاً بسكر العنب أو سكر الدم، كما سمّي قديماً بالدكستروز Dextrose. واشتُقّ اسم الغلوكوز مشتق من أصل يوناني بمعني حلو المذاق، ويضاف عادةً المقطع ose ليعني كلمة سكر. ويوجد الغلوكوز في صورة L& D form إلا أن D form هو الصورة البيولوجية الفعالة، إذ لا تتمكّن الخلايا من استخدام L form في العمليات الكيميائية الحيوية (الشكل 2-12).

وربّما يعدّ الغلوكوز المركّب العضوي الأكثر توافراً في الطبيعة، وترجع أهميته إلى كونه مصدراً للطاقة في الخلايا الحية ووسيطاً في العمليات الاستقلابية، ويمثّل الناتج الأساسي لعملية التركيب الضوئي

Photosynthesis كما أنه يدخل في عملية التنفس في كل من الخلايا بدائيات النواة (البكتريا) وحقيقيات النواة (النباتات والحيوانات).



الشكل 2-12. الفرق بين D-glucose و L-glucose وتحوّل الغلوكوز الخطي إلى الغلوكوز الحلقي Glucopyranose إثر تحلقن Cyclization الغلوكوز الخطّي.

II.I.IV. قليلات السكاريد Oligosaccharides:

تمثّل مجموعةً انتقاليةً ما بين السكاكر الأحادية وعديدات السكاكر، وتتكون من اتحاد عدة وحدات (من 2 إلى 9) من السكاكر الأحادية بعضها مع بعض مشكّلة سكاكر ثنائية وثلاثية ..... وتُساعية، إذ تتشكل السكاكر الثنائية Disaccharides نتيجة ارتباط سكرين أحاديين بعضهما مع بعض برابطة غليكوزيدية Glycosides bond، وفيها يرتبط كربون البنية الأساسية للسكر الأحادي مع السكر الآخر عبر ذرة الأوكسجين مع فقدان جزيئة ماء. ومع تكرار هذه العملية تتكون سكاكر ثلاثية ورباعية.

توجد قليلات السكاكر بكثرة في الطبيعة، وتعطي قليلات السكاكر بالحلمهة السكاكر الأحادية، كما أنها تنحل في الأحماض الممددة، وتكون متبلورة وذات طعم أقلّ حلاوةً من السكاكر الأحادية. ومن أهم قليلات السكاكر (الشكل 2-13):

<u>اللاكتوز Lactose(سكر الحليب):</u> ويتكون نتيجة ارتباط غالاكتوز مع غلوكوز عبر رابطة غليكوزيدية (سكرية)، ويعد المكون الرئيس في حليب المرضعات إذ يوجد بنسبة /70/ غرام/لتر، وفي حليب الأبقار بنسبة /50/ غرام/لتر، ويعطي بالحلمهة جزيء غلوكوز وجزيء غالاكتوز، وهو رديء الذوبان بالماء ومن السكاكر المُرجِعة.

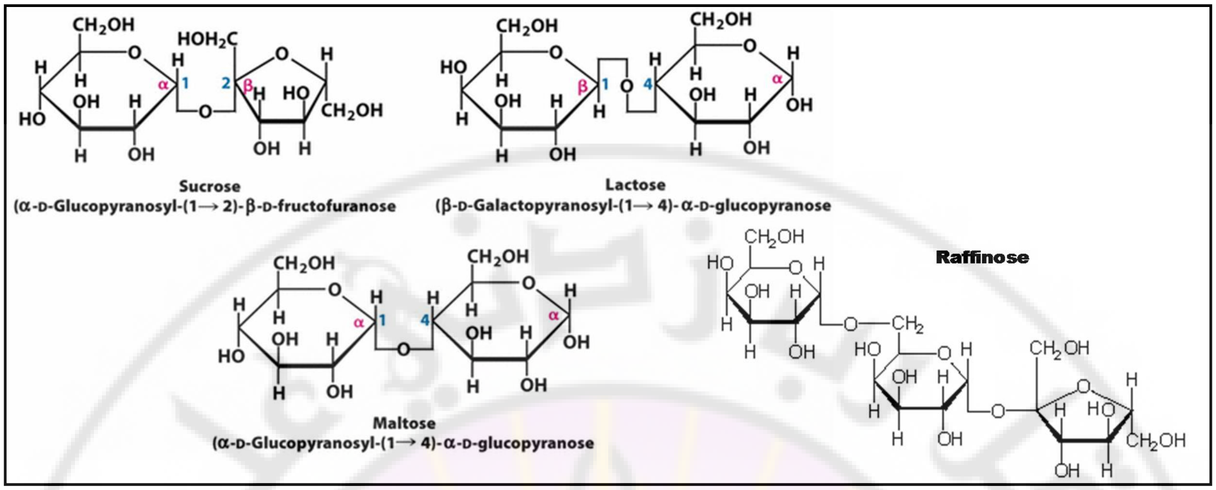
<u>المالتوز Maltose(سكر الشعير):</u>يوجد في أجسام النباتات والحيوانات كناتج وسطي أثناء التحلل المائي الجزئي للنشاء. وله نوعان، α وβ، وهو سكر مُرجِع، يتألف من ارتباط جزيئتي غلوكوز، ويشكل مرحلة انتقالية للأشكال الادخارية، يتفكك بالحلمهة معطياً جزيئين من الغلوكوز.

<u>السكروز Sucrose(سكر القصب):</u> يُعدّ من السكاكر الثنائية غير المُرجِعة، التي تتبلور بشكل جيد، يذوب بسهولة في الماء وبصعوبة في الكحول، يتفكك بالتحلل المائي ليعطي جزيء غلوكوز وآخر من الفركتوز. يُستخرج من عصارة قصب السكر أو الشوندر السكري، وتصل نسبته في عصير النباتَيْن /20%/ و /14%/، على الترتيب، كما يعدّ من أكثر المواد العضوية النقية انتشاراً.

<u>الرافينوز Raffinose:</u> يوجد في الفطور والشوندر السكّري، وهو من السكاكر الثلاثية، يتشكل نتيجة ارتباط ثلاث جزيئات من السكاكر الأحادية السداسية (الفركتوز والغلوكوز والغالاكتوز).

III.I.IV. عديدات السكاريد (السكاكر المتعددة) Polysaccharides:

هي مركبات معقّدة، مكوّنَة من عدد كبير من السكاكر البسيطة المرتبطة بعضها مع بعض بروابط غليكوزيدية وذات سلاسل طويلة مستقيمة (مثل سللوز Cellulose، وأميلوز Amylose) أو متفرعة (مثل غليكوجين Glycogen، وأميلوبكتين Amylopectin). لا تذوب في الماء، ولا طعم لها ولا رائحة، تشكل محلولاً غروياً بالماء الساخن وليس لها القدرة على الإرجاع. ولها نوعان؛ بنيوية Structural مثل السيللوز والكيتين، وادخارية Storing مثل الغليكوجين والنشاء. وتقسم عديدات السكاكر إلى سكاكر عديدة متجانسة homopolysaccharidesوسكاكر عديدة غير متجانسة Heteropolysaccharidesتتشكل من ارتباط أكثر من نوع من السكاكر الثنائية مثل كبريتات الكوندروئتين والحمض الهيالوروني المرتبطة مع بروتينات المطرس خارج الخلوي Extracellular Matrix (انظر الفصل السابع). وتضم عديدات السكاكر الأشهَر الأنواع التالية (الشكل 2–14):



الشكل 2-13. أمثلة عن قليلات السكارريد؛ سكاكر ثنائية مثل السكاروز واللاكتوز والمالتوز، وسكاريد ثلاثي هو الرافينوز.

الغليكوجين Glycogen(مولد السكر): يتركز وجوده بصورة رئيسة في الكبد والعضلات. ويأخذ الغليكوجين النقي شكل المسحوق الأبيض، ويشكل في الماء سائلاً هلامياً، ويعدّ من مدخرات الطاقة في الخلية. وهو ذو وزن جزيئي كبير، يحتوي على ما يقارب /10000/ وحدة غلوكوز في الجزيء الواحد.

يتشكل في الجسم بدءاً من غلوكوز الدم بعد أن يمتص في الأمعاء لينتقل بعدها إلى الكبد والعضلات، إذ تجري عملية البلمرة Polymerization بمساعدة إنزيمات نوعية ويخزّن هناك، وبهذا الشكل يحتفظ الجسم بمستوى ثابت من تركيز الغلوكوز الذي ينطلق المزيد منه إلى الدم عند الحاجة. ويوجد الغليكوجين ضمن هيولى الخلية بشكل حبيبات Granules، يبلغ قطر الحبيبة /10-40/ نانومتر وتحتوي حتى /120000/ جزيئة غلوكوز.

السيللوز Cellulose: يشكّل الجزء الرئيس في تركيب جُدُر الخلايا النباتية، ويوجد بشكل نقي في بعض الحالات كألياف القطن /90%/. ويتكون من عدة مئات إلى آلاف من جزيئات الغلوكوز المرتبطة بعضها مع بعض، لا ينحل بالماء إطلاقاً، ويشكّل الألياف النباتية Plant Fibers التي لا تتأثر بالإنزيمات الموجودة في جهاز الهضم عند الإنسان وتبقى في الأمعاء دون تفكك، مما يزيد من كتلة الفضلات في الأمعاء وينشّط حركة الأمعاء. يصل إلى الجسم عبر الأغذية، ولا تهضمه إلا بعض الحيوانات مثل القوارض وبعض الحشرات والمجترّات التي تعتمد على البكتريا الموجودة في الأمعاء لهضم السيللوز كونها تستطيع كسر الروابط التي تربط بين جزيئات الغلوكوز في السللوز، ومن ثَمّ تتمكّن هذه الحيوانات من استخلاص الطاقة من السللوز، على عكس الإنسان.

النشاء Starch: يُعدّ من عديدات السكاكر الادّخارية، ويدخل في تركيب جذور الكثير من النباتات وثمارها وبذورها. يُخزَّن مشكلاً غذاءً احتياطياً للنبات، إلا أن الحيوانات تعتمد عليه أيضاً إذ يعدّ أحد مكونات غذائها الرئيسة، ويتحول بالتحلل المائي الحمضي أو الأنزيمي إلى مالتوز ثم غلوكوز، ويوجد النشاء على هيئة حبيبات ذات أشكال خاصة.

تتحد بعض أنواع عديدات السكاكر مع البروتينات والدُّسُم مشكلة على التوالي البروتينات السكرية Glycoproteins والشحميات السكرية Glycolipids التي تدخل في بنية الغشاء السيتوبلازمي، الأمر الذي يحدد نوعية الغشاء، ويسهم في العديد من الوظائف النوعية المميزة. وتعرف بعض المركبات الناتجة عن اتحاد جزء بروتيني وسلاسل طويلة منالسكاكر بالسكاكر المتعددة المخاطية Mucopolysaccharides أو البروتينات السكرية Glycoproteinsتتوضع في المطرس خارج الخلوي(ECM) Extracellular Matrix مثل كبريتات الكوندروئيتين Chondrotin Sulfate التي تدخل في تركيب المادة الأساسية بين الخلوية في الأنسجة الغضروفية، وكذلك الحمض الهيالوروني Hyaluronic Acid الذي يربط بين الخلايا الظهارية، وتكون مرتبطة مع بروتينَي الكولاجينCollagen والإلاستين Elastin في مطرس العديد من النسج الحية (انظر الفصل السابع).

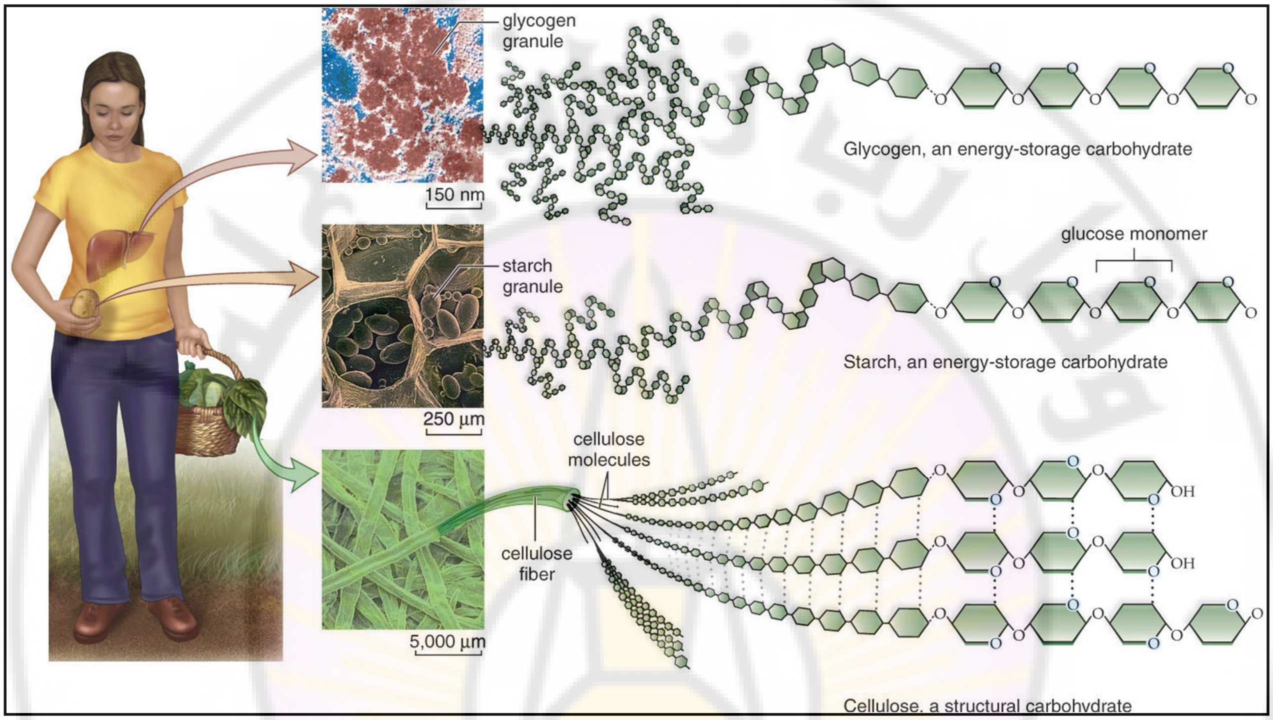
ومن المعلوم أن الكثير من الجراثيم والكائنات الدقيقة الممرضة التي تجتاح الجسم تفرز إنزيم الهيالولونيداز الذي يفكك الحمض الهيالوروني، ليعمل من ثَمّ على تفكيك الروابط بين الخلايا مما يسهل عبور الكائنات الدقيقة ووصولها إلى الخلايا الحية داخل الأنسجة.

II.IV. الشحميات (الدُّسُم أو الليبيدات) Lipids

هي مركبات عضوية، متشابهة في الخواص الطبيعية ومختلفة في التركيب الكيميائي، يدخل في تركيبها الكربون والأوكسجين والهيدروجين، لا تنحل في الماء لفقدان الاستقطاب في جزيئاتها، لكنها تذوب في المذيبات العضوية غير القطبية، مثل الكحول والبنزين والأسيتون والإيثر، أو بالمذيبات ضعيفة القطبية كالميثانول وذلك بسبب طبيعتها الكارهة للماء Hydrophobic.

تؤلف الشحميات نحو /5%/ من المواد العضوية الداخلة في تركيب الخلية وتؤدي دوراً حيوياً مهمّاً، إذ تدخل في بنية الأغشية الخلوية الحيوانية والنباتية، وتشكل مصدراً مهمّاً من مصادر الطاقة ومدّخراً غذائياً فائضاً (انظر الفصل الثامن)، إضافة لحماية الجسم من الإصابات والصدمات، كما تدخل في تركيب بعض الفيتامينات والهرمونات. تشكل الشحميات مع البروتينات مركبات يطلق عليها الشحوم البروتينية

Lipoproteins، وقد تكون الشحميات بشكل دهون احتياطية تتوضع عند الإنسان والحيوان ضمن الأنسجة الضامة تحت الجلد أو حول بعض الأعضاء مثل القلب والكلى.



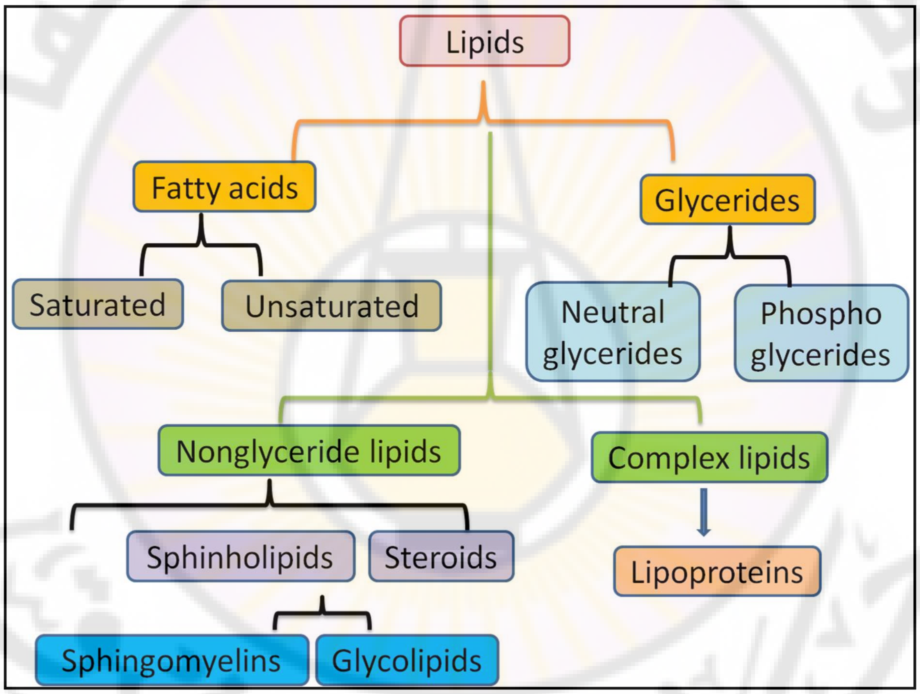
الشكل 2-14. أمثلة عن عديدات السكاكر؛ الغليكوجين في الكبد، والنشاء في درنات البطاطا، والسللوز في جدار الخلايا النباتية.

تتألف الشحميات من ارتباط أحماض عضوية دسمة طويلة السلاسل برابطة استرية Ester Bond مع الكحولات أو مشتقاتها. ونذكر من الكحولات الداخلة في بنية الشحميات الكحولات اللاحلقية، مثل الغليسيرول $CH_2OH-CHOH-CH_2OH$، والكحولات الحلقية، مثل الكولسترول، والكحولات الآزوتية مثل الكولامين $CH_2OH-CH_2-NH_2$والكولين. وكيميائياً، لا تعدو الشحوم عن كونها في معظم الحالات إستر ثلاثي لجزيء واحد من الغليسيرول Glycerolوثلاث جزيئات من أحد الأحماض الدسمة.

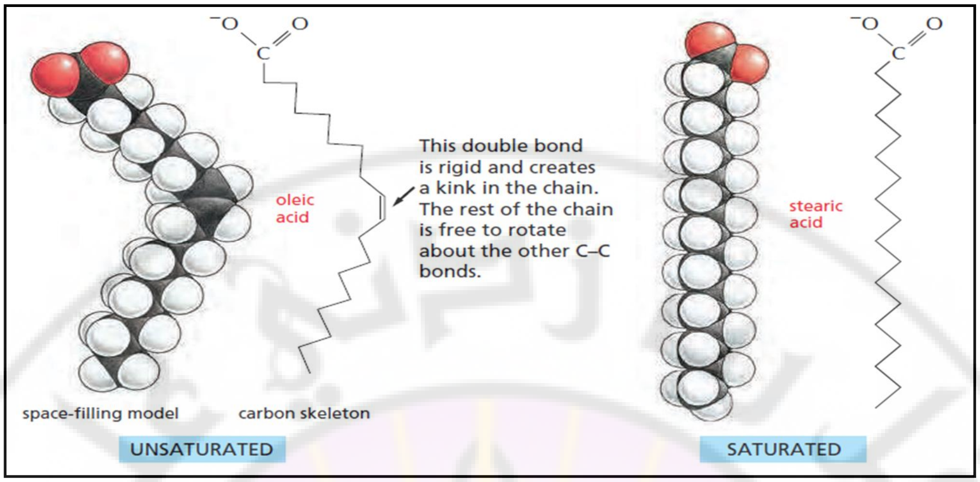
وتقسم الشحميات الداخلة في بنية الخلية ومادتها الحية حسب تركيبها الكيميائي إلى عدة صفوف يمثّلها الشكل /2-15/.

I.II.IV. الأحماض الدسمة Fatty Acids: تملك سلاسل كربونية طويلة، مفتوحة وغير متفرعة، صيغتها العامة $CH_3-(CH_2)_n - COOH$، وتُعدُّ جزيئات مستقطبة ثنائيّة الطور Amphipathic فالمجموعة الكربوكسيلية فيها تجعل أحد طرفيها قطبيّاً محباً للماء ويعرف عادة بالرأس، بينما تشكل السلسلة الهيدروكربونية الذيل أو القطب الثاني غير القطبي والكاره للماء.

ويوجد في الطبيعة أكثر من /70/ حمضاً دسماً، تختلف فيما بينها في عدد ذرات الكربون /4–26/ ذرة كربون، وأكثرها شيوعاً الحاوية على /16–18/ ذرة كربون، كما يختلف في عدد الروابط التي تربط ذرات الكربون بعضها مع بعض، وفي كون هذه الروابط فردية أو زوجية، إذ تتميز الأحماض الدسمة غير المشبعة باحتوائها على رابطة مضاعفة أو أكثر في السلسلة الكربونية.



الشكل 2–15. الأنماط المختلفة للشحميات.



الشكل 2–16. يبيّن الفارق بين بنية كل من حمض الشمع Stearic Acid الدسم المشبع، وحمض الزيت Oleic Acid الدسم غير المشبع، إذ تكون الرابطة الثنائية في حمض الزيت صلبة، وتسبّب انعطافاً في اتجاه السلسلة الهيدروكربونية مما يؤثّر في البنية الفراغية للحمض الدسم.

يمكن تقسيم الأحماض الدسمة إلى عدة أنواع أهمها:

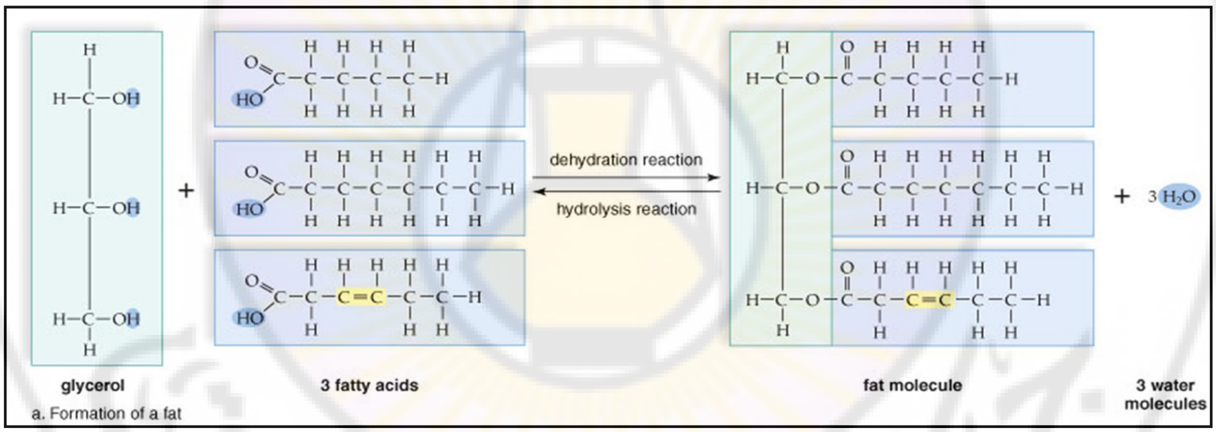
أحماض دسمة مشبعة Saturated Fatty Acids: صيغتها العامة $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ ومن أشهرها حمض الزبدة $CH_3(CH_2)_2COOH$ وحمض جوز الهند (Caprytic Acid) $CH_3(CH_2)_6COOH$، وحمض النخيل Palmitic Acid$CH_3(CH_2)_{14}COOH$، وحمض الشحم (السيتاريك) Stearic Acid$CH_3(CH_2)_{16}COOH$ (الشكل 2–16).

ترتبط خواص الأحماض الدسمة المشبعة بطول السلسلة الكربونية المؤلفة لكل جزيء وبالزمرة الكربوكسيلية. فمثلاً، يمتزج حمض الخل $C_2H_4O_2$Acetic Acid بسهولة في الماء وبأي نسبة، بينما تنخفض النسبة إلى 5.6%/ مع حمض الزبدة Butyric Acid، إذ يتضاعف عدد ذرات الكربون (C=4) $C_4H_8O_2$، وتفقد الأحماض الدسمة قابلية الذوبان في الماء عندما يتجاوز عدد ذرات الكربون في جزيء الحمض ست ذرات من الكربون. كما ترتفع درجة انصهار وغليان الأحماض الدسمة المشبعة مع ازدياد طول السلسلة الكربونية، بينما تكون الأحماض التي تضم أقل من عشر ذرات كربون في الجزيء بحال سائلة في درجة حرارة الغرفة.

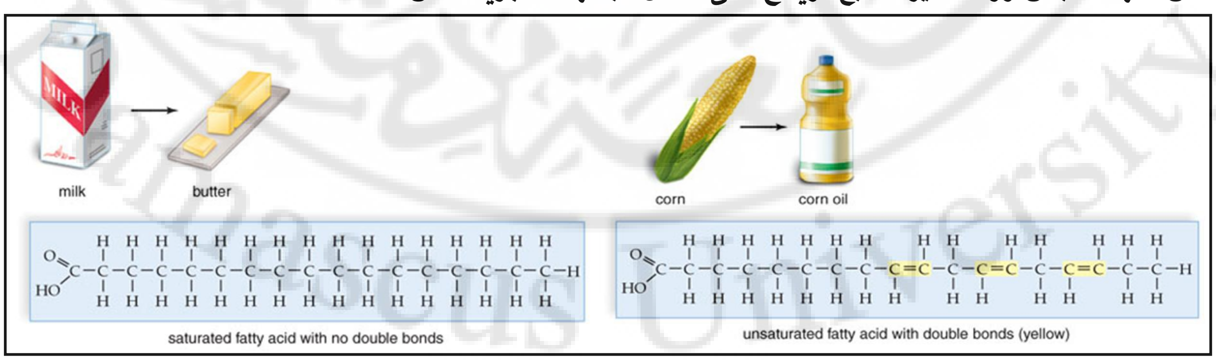
أحماض دسمة غير مشبعة Unsaturated Fatty Acids : صيغتها العامة $C_nH_{(2n-2)}O_2$ من أشهرها حمض الزيت Oleic acid وحمض بذر الكتان Linoleic Acid، وتتميز بوجود رابطة زوجية واحدة أو أكثر في السلسلة الكربونية، مما يؤدي إلى انخفاض درجة انصهارها بشكل كبير مقارنة مع الأحماض المشبعة. وتكون معظم الأحماض غير المشبعة بحال سائلة في درجة حرارة الغرفة. تحتوي الأحماض الدسمة غير المشبعة على روابط مضاعفة بالشكل cis عند الروابط المضاعفة، إذ تؤدي صلابة هذه الرابطة إلى تغيّر اتجاه السلسلة الهيدروكربونية للحمض الدسم على النحو المتقارب Cis Form (الشكل 2–16).

II.II.IV. الشحميات المعتدلة أوالغليسريدات Glycerides: تُعدُّ من الشحميات البسيطة، وتتشكل غالباً نتيجة ارتباط الأحماض الدسمة مع الغليسيرول بروابط استيرية نتيجة نزع 3 جزيئات من الماء (الشكل 2-17)، وتتكون معظم الشحميات من غليسيريدات ثلاثية (TG) Triglycerides تُبنى من ارتباط ثلاث جزيئات من الأحماض الدسمة مع جزيئة واحدة من الغليسيرول الذي هو عبارة عن كحول ثلاثي ذرات الكربون ترتبط بكل ذرة منها وظيفة هيدروكسيلية.وتمتلك الخلية إضافة للغليسيريدات الثلاثية غليسيريدات أحادية Monoglycerides حاوية على جزيئة واحدة من الحمض الدسم مرتبطة برابطة إستيرية مع الغليسرول، في حين ترتبط جزيئتان من الحمض الدسم مع الغليسرول في الغليسيريدات الثنائية Diglycerides.

تكون الغليسيريدات بحال صلبة في درجة حرارة الغرفة (كالزبدة والدهون) في حال كانت أغلبية الأحماض الدسمة الداخلة في تركيب الغليسيريدات مشبعة، أما إذا كانت معظم الأحماض الدسمة الداخلة في تركيب الغليسيريدات غير مشبعة فتكون بحال سائلة في درجة حرارة الغرفة (الزيوت) (الشكل 2-18).



الشكل 2-17. تشكّل الشحوم الثلاثية بدءاً من ارتباط الكحول الثلاثي الغليسيرول مع 3 أحماض دسمة، في هذا المثال اثنان منها مشبعان وواحد غير مشبع، وينتج على تفاعل البلمهة 3 جزيئات من الماء.



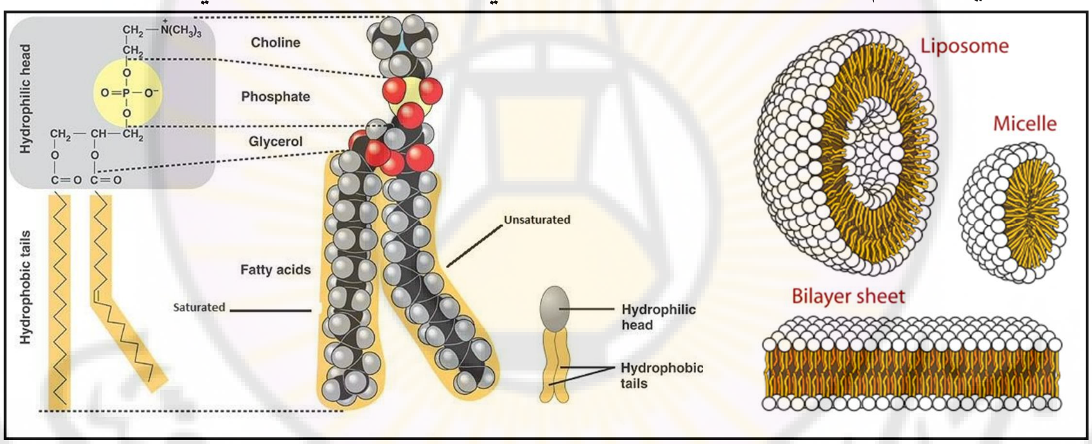
الشكل 2-18. تكون الشحميات بشكل صلب (كالزبدة) عند غناها بالأحماض الدسمة المشبعة، بينما تكون بحال سائلة عند غناها بالأحماض الدسمة غير المشبعة، وبخاصة متعددة عدم الإشباع، أي أكثر من رابطة مضاعفة.

توجدالغليسيريدات الثلاثية داخل سيتوبلازما الخلايا الشحمية Fat Cells بشكل قطيرات كروية الشكل، كبيرة الحجم يتراوح قطرها بين /1− 200/ نانومتر. وتتميز الغليسيريدات الثلاثية بعدم انحلالها بالماء لكنها تنحل جيداً في المحلات العضوية، وتتحلل إلى أحماض دسمة حرّة (Free Fatty Acids (FFA أثناء الجوع الطويل (الصيام) وغليسيرول لتدخل إلى جهاز الدوران وتستخدم من قبل أنسجة الجسم كمصدر للطاقة بديل عن السكاكر، وتُعدُّ مادة غذائية وادخارية، كما تستخدم بمثابة عازل تمنع فقدان الحرارة من الجسم، وتشكل حاجزاً أمام الرطوبة والمؤثرات الخارجية.

III.II.IV. الستيروئيدات Steroids: تُعدُّ من الشحميات التي لا تحتوي على غليسيرول، وتشتق من مركّب رباعي الحلقات هو الفينانثرين Phenathrene، وتنتج بعد أسترة جزيئة الكوليسترول التي تُعدُّ بمثابة الجزيئة الأم للستيروئيدات. وتشكّل الستيروئيدات صفاً واضحاً ومميزاً من الشحميات، وتمتلك خصائص استقطابية تشابه التي تملكها الشحميات الفوسفورية، ويدخل بعضها في تركيب الأغشية الخلوية. ويعدّ الكوليسترول Cholesterol من أكثر أشكال الستيروئيدات انتشارا في خلايا الفقاريات، وهو بمثابة جزيئة مستقطبة مكوّنة من رأس قطبي ممثّلٍ بالمجموعة الهيدروكسيلية وجسم هيدروكربوني لا قطبي مؤلّفٍ من الحلقات العطرية الأربع والسلسلة الهيدروكربونية الجانبية في الموقع /17/ (الشكل 2−6). وتُعدُّ أغلب الستيروئيدات كارهة للماء، ويدخل الكوليسترول في تركيب الأغشية السيتوبلازمية وأغشية العضيات الخلوية في الخلايا الحيوانية ماعدا الغشاء الداخلي للمتقدرات، كما يوجد الكولسترول في المصورة الدمويةPlasma على شكل شحميات بروتينية Lipoproteins، كما تحوي الأنسجة العصبية على الكوليسترول، وتشتق منه جميع الهرمونات الستيروئيدية كالهرمونات الجنسية الذكرية والأنثوية كالتستوسترون والإيستروجين (الشكل 2−6) وهرمونات قشر الكظر والفيتامين D.

IV.II.IV. الفوسفوليبيدات Phospholipids (PL) (الشحميات الفوسفورية): وتعرف أيضاً بالشحميات الغليسيرو فوسفاتيدية Glycerophospholipids، وتُعدُّ من الشحميات المعقّدة، تحتوي بالإضافة إلى الكربون والهيدروجين والأوكسجين عنصر الفوسفور، وتشبه الغليسيريدات الثلاثية في بعض خواصها الكيميائية لكنها تختلف عنها في خواصها وأدوارها الحيوية في الخلية. وتتشكل الفوسفوليبيدات من ارتباط جزيء من الغليسيرول مع حمضين دسمين، ويشغل حمض الفوسفور محل الحمض الدسم الثالث (الشكل 2−19).

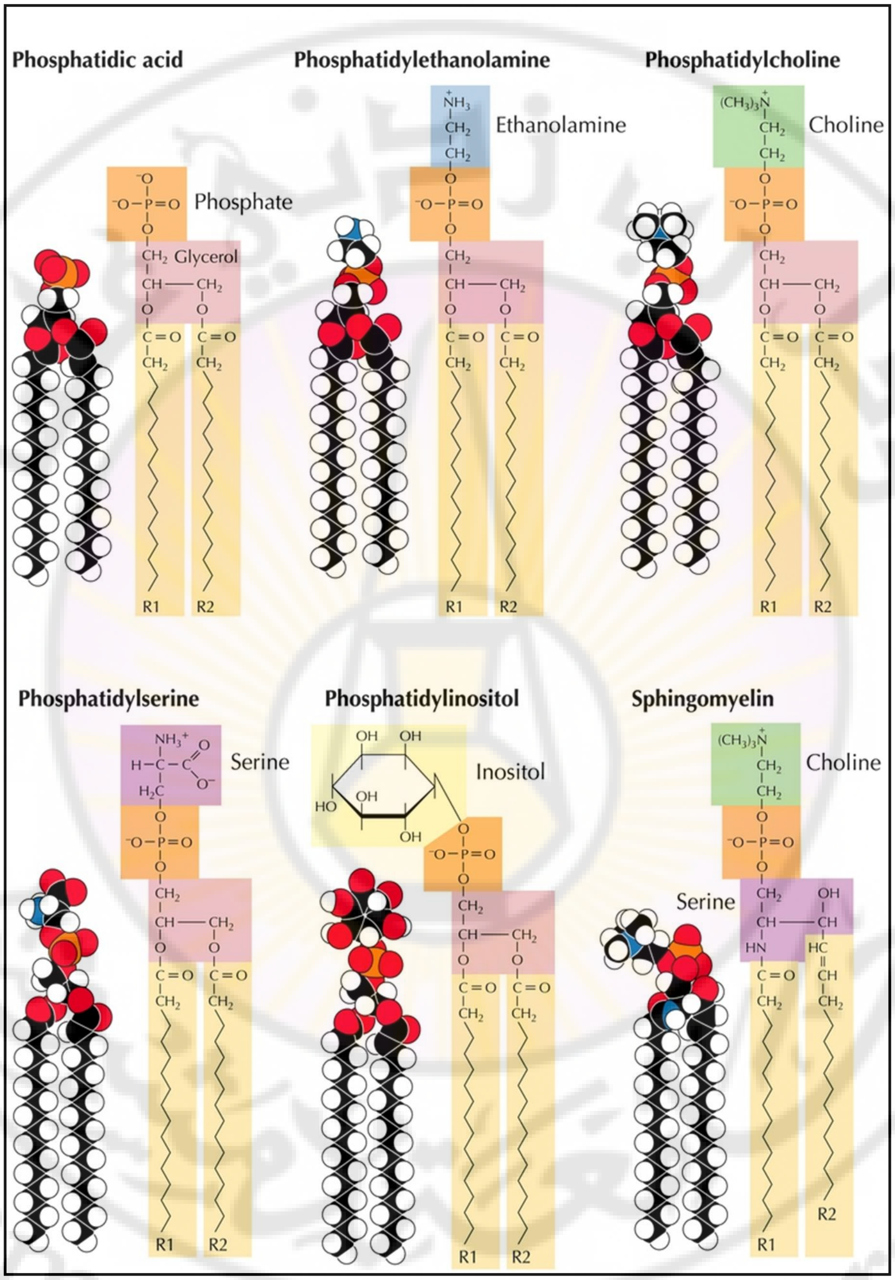
وتبرز أهميةالفوسفوليبيدات كونها تدخل في تركيب الأغشية الخلوية بما في ذلك أغشية العُضيّات الخلوية Cell Organelles، إذ تُعدُّ أساس البنية الغشائية الموجودة فيها. يَمنح وجود المجموعة الأمينية المشحونة إيجاباً جنبا إلى جنب مع الزمرة الفوسفاتية المشحونة سلبيا جزيئات الفوسفوليبيدات خاصيّة التعادل الكهربائي، إلا أنه يُكسبها منطقة عالية القطبية (المنطقة الرأسية) ترتبط بالسلسلتين الطويلتين اللاقطبيتين مما يجعلها ذات طبيعة مستقطبة بشدّة. وبسبب ذلك، فإن جزيء الفوسفوليبيد يتمتع بخاصيتين متنافرتين خاصة بوجود الماء، مما يحتّم على الفوسفوليبيدات في الماء أن تأخذ شكلاً تستقرّ فيه جزيئاتها. ويكون ذلك إما بتكوين طبقة ثنائية من الفوسفوليبيدات كالتي تشكّل أساس الغشاء الخلوي، وإمّا بحيث تجتمع جزيئات الفوسفوليبيدات بشكل مذيلة Micelle (طبقة واحدة من PL) أو ليبوزوم Liposome (طبقتان كم PL) (الشكل 2-19). وتتصف الفوسفوليبيدات بخاصيّة الانحلال بالماء كونها تحوي على المجموعة الكربوكسيلية، وتقبل كذلك الانحلال في المذيبات إذ تساعد هذه الخاصية في إنجاز العديد من وظائف الأغشية عن طريق التحكم بانتقال المواد بين الوسط الداخلي للخلية ووسطها الخارجي.



الشكل 2-19. بنية الفوسفوليبيدات. يبيّن الرأس القطبي (المحب للماء) المتشكّل من الغليسيرول والفوسفات المرتبط، والذيل غير القطبي (الكاره للماء) المتشكّل من الحمضين الدسمين في هذه الحال أحدهما مشبع والآخر غير مشبع. كما يبيّن الشكل إلى اليمين البُنى الثلاث المحتملة التي تشكّلها الفوسفوليبيدات في الوسط المائي؛ طبقة ثنائية أو مذيّلة أو ليبوزومات.

والفوسفوليبيدات مجموعة متغايرة ومتنوعة تضمّ عدداً من الجزيئات التي يختلف بعضها عن بعض باختلاف نوع الأحماض الدسمة إضافةً إلى المجموعات الكيميائية المرتبطة بجذر الفوسفات القطبي (الشكل 2-20). ونميّز من مجموعة الفسفوغليسيريدات؛ الفوسفاتيديل إيتانول أمين والفوسفاتيديل كولين والفوسفاتيديل سيرين والفوسفاتيديل إينوزيتول. كما تمتلك بعض الأغشية الخلوية إلى جانب الفوسفوغليسيريدات نوعاً آخر من الفوسفوليبيدات يعرف بالسفينغوليبيدات Sphingolipids، إذ يحل كحول السفنغوزين محل الغليسرول.

وتؤدّي السفنغوليبيدات دوراً بنيوياً مهمّاً في الجملة العصبية، إذ ينتمي إلى هذه الشحميات أسيل السفينغوزين (أو السيراميد Ceramide) ومركبات السفينغوميلين التي تدخل في بنية الألياف العصبية.



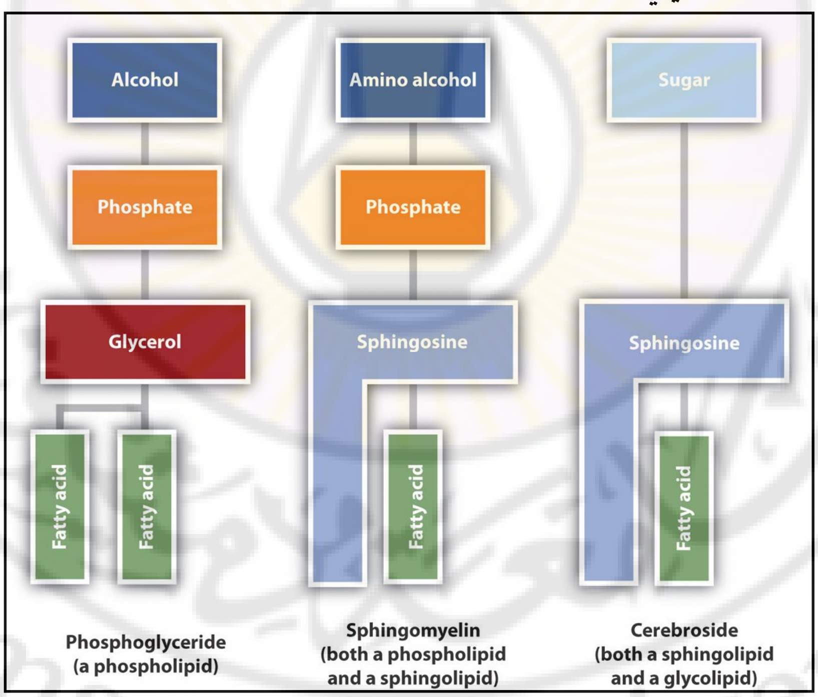
الشكل 2-20. أهم أنواع الفوسفوليبيدات.

V.II.IV. الشحميات السكرية Glycolipids: تعرف هذه المركبات بالسيروبروزيدات Cerebrosides، وتحتوي على مجموعة سكرية بسيطة تحل محل المجموعة الفوسفاتية مثل الغلاكتوز (غلاكتوسيروبروزيد) أو الغلوكوز (غلوكوسيروبروزيد)، وكذلك يمكن اشتقاق الشحميات السكرية المشتملة على الكبريت

(السيروبروزيدات الكبريتية) التي يرتبط فيها جذر الكبريت مع الهيدروكسيل الكحولي على ذرة الكربون لسكر الغالاكتوز مثل السلفاتيد الدماغي الحاوي على الحمض الدماغي وسكر الغالاكتوز والكحول الأميني سفينغوزينو حمض الكبريت والبوتاسيوم. ويبيّن الشكل 2-21 مقارنة بين الفوسفوغليسيريدات والسفنغوميللين والسيريبروزيدات.

تُعدُّ الشحميات السكرية مركبات متخصصة لأغشية بعض الخلايا خاصة أغشية خلايا الجهاز العصبي، كما أنها تشكل محددات للزمر الدموية على أغشية الكريات الحمراء.

VI.II.IV. الشحميات الشمعيةCerides: تنتج عن طريق أسترة الأحماض الدسمة الطويلة السلسلة بأغوال أحادية طويلة السلسلة، وتتصهر معظم الشموع ما بين الدرجة /30-90/°م. وتوجد الشموع في كلا المملكتين الحيوانية والنباتية إذ تغطي السطح الخارجي للأوراق والثمار وتمنعها من التبلل بالماء، كما تغطي عند الحيوانات السطح الخارجي للجلد والصوف والشعر. ومن الشموع الحيوانية شحوم الحوت البيضاء وتحتوي على شمعات الستيديل، وشمع عسل النحل الذي ينتجه النحل، ومن الشموع النباتية شمع كرنوبا الذي يتشكل على أوراق النخيل البرازيلي.



الشكل 2-21. مقارنة بين التركيب الكيميائي للفوسفوغليسيريدات والسفنغوميللين والسيريبروزيدات.

III.IV. البروتينات Proteins

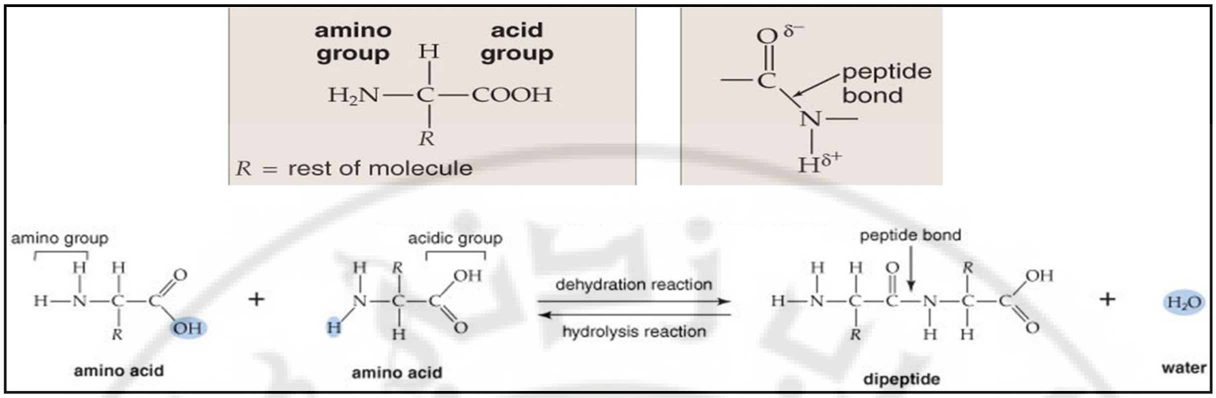
تشكّل البنية الرئيسة للمادة الحية وتبلغ نسبتها حتى /15%/ من المادة الحية. أتت تسميتها من الكلمة اليونانية Proteos وتعني الأول، وهي جزيئات ضخمة على هيئة متماثرات أوزانها الجزيئية ما بين عدة آلاف وعدة ملايين دالتون، وتدخل في بنية جميع الخلايا الحية وعضياتها وفي تركيب معظم الإنزيمات والأضدادAntibodies والعديد من الهرمونات المسؤولة عن عمليات التنظيم في أجسام الحيوانات، بمعنى أن جميع الوظائف الحيوية الرئيسة ترتبط بالنشاط الحيوي للبروتينات، إضافة لمسؤوليتها عن البنية المميزة لكل خلية.

تمتلك البروتينات مجموعة وظيفية أساسية (زمرة الأمين) ومجموعة وظيفية حمضية (زمرة الكربوكسيل)، وهي بذلك جزيئات ثنائية الأيونات. وتسلك البروتينات في الوسط القلوي سلوك الحمض وتعطي أيّونات الهيدروجين وتتجه في جهاز الرحلان الكهربائي نحو المصعد (القطب الموجب)، أما في الأوساط الحامضية فتسلك البروتينات سلوك الأسس، وذلك بتقابل الزمر الأمينية مع الماء، وتتجه نحو المهبط في جهاز الرحلان الكهربائي. وتتعادل درجة تشرّد الزمرتين الأمينية والكربوكسيلية في درجة حموضة معينة، ويكون البروتين في هذه الحال معتدلاً، وتدعى هذه الحال بنقطة التساوي الكهربي للبروتينات Isoelectric Point. تتفكك الروابط الببتيدية في البروتينات بتقنيات التحلل المائي الكيميائي أو الإنزيمي لتعطي ببتيدات متحولة بالتدريج إلى أحماض أمينية.

تتشكّل البروتينات من وحدات بنائية هي الأحماض الأمينية، وتحتوي جميع البروتينات في تركيبها عنصر الكربون، والهيدروجين، والأوكسجين والآزوت، كما أنّ كثيراً منها يتحوي عنصر الكبريت.

I.III.IV. الأحماض الأمينية Amino Acids:

تشكل الوحدة الأساسية لبناء البروتين، يعرف منها عشرون حمضاً أمينياً متشابهاً في البنية مختلفاً في الخواص الكيميائية تدخل في تركيب جسم الكائنات الحية. يتألف كل حمض أميني من مجموعة أمينية Amino group(NH_2) أساسية، ومجموعة كربوكسيلية Carboxyl group (COOH) حامضية، إضافةً إلى جذرٍ متغايرٍ R يميّز الأحماض الأمينية بعضها من بعض(الشكل 2−22).



الشكل 2−22. البنية العامة للأحماض الأمينية، وتظهر المجموعتان الأمينية والكربوكسيلية إضافةً إلى الجذر R أو باقي الجزيءRest(أعلى يسار)، وشكل الرابطة الببتيدية (أعلى يمين) التي تتشكل بتفاعل بلمهة ينزع جزيئة الماء الناتجة عن هدروكسيل الحمض الأميني الأول وهيدروجين الحمض الأميني الثاني (التفاعل في الأسفل).

ترتبط الأحماض الأمينية بعضها مع بعض بروابط ببتيدية Peptide Bonds، إذ ترتبط المجموعة الكربوكسيلية للحمض الأميني الأول مع المجموعة الأمينية للحمض الأميني الثاني برابطة ببتيدية وتتحرر جزيئة ماء (الشكل 2−22).

و بطريقة مشابهة، يزداد عدد الأحماض الأمينية في السلسلة الببتيدية. ويتحدد تتابع الأحماض الأمينية في السلسلة بإشراف الجينات (المورّثات) المتضمّنَة في جزيئات DNA في الصِبغيات. وتؤلف الروابط الببتيدية التي تتشكل نتيجة اتحاد الأحماض الأمينية المتتالية ما يعرف بالعمود الفقري لجزيء البروتين، كما توجد روابط من نوع آخر تتشكل أيضاً في جزيئة البروتين كالرابطة ثنائية الكبريت (−S−S−)، والرابطة الهيدروجينية (−OH−H−)، والرابطة الأيّونيّة(I− +I)، وجميع هذه الروابط ضرورية لتفسير بنية البروتينات الخلوية. وعلى الرغم من وجود عشرين حمضاً أمينياً تدخل في تركيب المواد البروتينية فإننا لا نعثر على جميع الأحماض الأمينية في كل نوع من أنواع المادة البروتينية. ومع أنه لا يوجد سوى عشرين حمضاً أمينياً فقط لكن أنواع البروتينات المتشكلة عنها كبير جداً، إذ تشكّل البروتينات المجموعة الأكثر تنوعاً من بين الجزيئات الكِبَريَّة، وهو متوقّعٌ لو أجرينا مقارنة ذلك مع عدد الحروف الأبجدية وعدد الكلمات التي يمكن لهذه الحروف تشكيلها.

وتكون الأحماض الأمينية التي تشكّل بروتيناً معيّناً موجودة ضمنه بنسب محددة تماماً خاصة بالبروتين نفسه، وتختلف عنها في أيّ بروتين آخر، فتكون بعض البروتينات غنية بالأحماض الأمينية (القلوية أو الأساسية) مثل بروتينات الهستونات Histon التي توجد في النواة، وبعضها الآخر غنيٌّ بالأحماض الأمينية (الحامضية) مثل بروتين الميوزين Myosin الذي يشكل جزءاً أساسياً في الخلية العضلية.

تصنيف الأحماض الأمينية:اقتُرحت عدّة طرائق لتصنيف الأحماض الأمينية معتمدة على اختلاف طبيعة السلسلة الجانبية (R)، وأهمها التصنيف التالي:

1. **الأحماض الأمينية اللاقطبية المعتدلة:** تشتمل هذه المجموعة تسعة أحماض أمينية لاقطبية Nonpolar ومعتدلة Neutral وكارهة للماءHydrophobic، وهي الغليسين والألانين والفالين واللوسين والإيزولوسين والميثيونين والتريبتوفان والبرولين والفينيل ألانين.
2. **الأحماض الأمينية القطبية المعتدلة وغير المشحونة:** تحتوي هذه المجموعة ستة أحماض أمينية قطبية غير مشحونة، إذ يمتلك الجذر **R**في كل منالأحماض الأمينية (السيرين، الثريونين والتيروزين) على مجموعة الهيدروكسيل (OH−) مما يجعلها محبة للماء، في حين يشتمل الجذر R في الحمضين الأمينيين (الأسباراجين والغلوتامين) على المجموعة الأمينية (NH2 −) مما يكسبها خاصية الحب للماء مع العلم أنها تحمل شحنة موجبة في الأوساط المتعادلة، أما الحمض الأميني السيستيئين الذي يندرج ضمن هذه المجموعة من الأحماض الأمينية فيضمّ الجذر R مجموعة سلفهدريل (SH−) وعند تقارب جزيئَتين منه تتأكسدان وترتبطان بواسطة الجسر ثنائي الكبريت (S−S)Disulfide Bridge.
3. **الأحماض الأمينية القطبية المشحونة سلبياً (الحامضية):** تضم الحمضين الأمينيين (الحمض الأسبارتي والحمض الغلوتامي)، ويحوي الجذر R في كل منهما مجموعة كربوكسيلية المشحونة سلبياً، وهو ما يعطيها خاصيّة الجزيئات المستقطبة جداً.
4. **الأحماض الأمينية القطبية المشحونة إيجاباً (الأساسية):** تنتسب إلى هذه المجموعة ثلاثة أحماض أمينية هي الأرجينين والليزين والهيستيدين، وتمتلك مجموعة أمينية (NH_2−) كجزء من الجذر الجانبي **R**إذ تأخذ هذه المجموعة في الظروف العادية داخل الخلية بروتوناً، فتصبح مشحونة إيجاباً.

وتوجد بعض البروتينات الحاوية على أحماض أمينية خاصة تشكلت جرّاء تعديل بعض الأحماض الأمينية الطبيعية أثناء تشكل السلسلة البروتينية مثل الهيدروكسي برولين والمتشكل من الحمض الأميني البرولين عند تركيب ألياف الكولاجينCollagen، وذلك بإضافة جذر هيدروكسيلي للبرولين،مما يزيد من ثبات ألياف الكولاجين. وإضافة للأحماض الأمينية العشرين السابقة هناك أحماض أمينية أخرى تدخل في تركيب البروتينات مثل حمض الأورونيثين الذي يوجد حراً في الخلية، وينشأ من النواتج الاستقلابية، وحمض (ن−هيدروكسي ليسين) N−Hydroxy Lysine وحمض لانثيونين Lanthionin اللذين يدخلان في تركيب الببتيدات ذات الجزيئات الصّغرية Micromolecule.

II.III.IV. الببتيداتPeptides:

إنّ من أهم تفاعلات الأحماض الأمينية تشكيل الرابطة الببتيدية. إذ ينتج الببتيد عن التحام حمضين أمينيين على الأقل بإزاحة جزيء ماء، فإذا ارتبط حمضان أمينيان معاً تشكل ثنائي الببتيد Dipeptide، وإذا ارتبطت ثلاثة أحماض تشكل ثلاثي الببتيد Tripeptide. ويطلق مصطلح قليلات الببتيد Oligopeptides على الببتيدات القليلة المتكونة من أقل من عشرة ثمالات أحماض أمينية Amino Acid Residues، مثل الغلوتاتيون Glutathione وهو ببتيد ثلاثي ينتشر في كثير من الأعضاء الحيوانية (الكظر، الكبد، الطحال، المعثكلة، القلب، الرئة). ويتألف عديد الببتيد Polypeptide من عشرات ثمالات الأحماض الأمينية، وعادةً ما تعرف الجزيئات البروتينية الصغيرة باسم عديدات الببتيدات عندما يقتصر تكوينها على 50 حمضاً أمينياً أو أقل، بينما تضم البروتينات عدداً من الأحماض الأمينية أكبر من ذلك.

III.III.IV. البنية الكيميائية للبروتينات:

تُبنى البروتينات من أحماض أمينية متصلة فيما بينها، ومرتبطة أو غير مرتبطة بزمر ضميمة Prosthetic ذات طبيعة متغايرة، مثل الهيم والشحميات والسكاكر. ويمكن أن يدخل في الجزيء البروتيني الواحد من عدة مئات وحتى ألف حمض أميني، ويلزم لنمو كل شكل من أشكال الكائنات الحية ولنشاطها الحيوي وجود عشرات الآلاف من البروتينات النوعية المختلفة.

وتدرس بنية البروتينات ضمن أربعة تنظيمات معقّدة لتعطي بمجموعها بنية البروتين، وإذا تخرّبت أي من هذه التنظيمات الأربعة يفقد البروتين وظائفه الحيوية بعملية تدعى تمسّخ البروتينات Protein Denaturation. وهذه البنى الأربع هي (الشكل 2−23):

البنية الأولية Primary Structure: تُعرف السلسلة البروتينية المؤلفة من ارتباط الأحماض الأمينية بروابط ببتيدية في ترتيب محدّد بالبنية الأوّلية، التي تكون خطيّة وخالية من التفرّعات. فالبنية الأولية للبروتينات هي باختصار نوع وترتيب الأحماض الأمينية. وعلى سبيل المثال، يعدّ الإنسولين أول بروتين تم تحديد نوع وتتابع أحماضه الأمينية، ويتألّف من سلسلتين ببتيديتين إحداهما مكونة من 21 حمضاً أمينياً والثانية مؤلفة من 30 حمضاً أميناًتتصلان معاً بروابط ثنائية الكبريت بين ثمالات السيستئين في كل سلسلة. ولكلّ من السلسلتين بنية أولية.

البنية الثانوية Secondary Structure: تتكون من التفاف السلسلة الببتيدية الواحدةبعضها على بعض ضمن مستوى فراغي واحد، إذ بينت الدراسات باستخدام أشعة رونتجن لعدة بروتينات وجود سلاسل ببتيدية صفائحية Sheeted وسلاسل أخرى ملتفة بانتظام بشكل حلزوني Helical. وفي كلّ من البنتين الثانويتين تكون السلسلة الببتيدية الواحدة مرتبطة مع نفسها بروابط هيدروجينية دورية منتظمة تساعد في تثبيت السلاسل الصفائحية أو الحلزونية للبروتين، إذ تكون الروابط الهيدروجينية في هذه السلاسل بين أوكسجين

مجموعة الكربونيل (C=O) في الروابط الببتيدية والهيدروجين في مجموعة الأميد (NH−) الخاصة بالرابطة الببتيدية الواقعة إما في الوجه المقابل للصفيحة وإمّا للحلزون، مؤديةً إلى التفاف البروتين حول نفسه التفافاً صفائحياً يدعى الوُرَيْقَة بيتا المُثْناة Beta (β) Pleated Sheet أو حلزونياً يدعى الحلزون ألفا Alpha Helix (α) مشكلاً تركيباً ثانوياً للبروتين.

البنية الثالثية Tertiary Structure: يشكل الجزء الأكبر من السلسلة الببتيدية الواحدة التفافاً فراغياً حول نفسه أكثر تعقيداً من الالتفاف الثانوي، ويكتسب شكلاً كروياً تقريباً مشكلاً البنية الثالثية للبروتين. وتسهم في تكوين البنية الثالثية أنواع عديدة من الروابط الهيدروجينية التي تنشأ نتيجة التآثر بين المجموعات الفاعلة في السلسلة والمجموعات المحمولة على الجذر (R−) إضافةً إلى الروابط الكارهة للماء Hydrophobic Bondsبين الأحماض الأمينية غير القطبية والروابط الأيّونية بين الأحماض الأمينية المتأيّنة إضافةً إلى الجسور ثنائية الكبريت بين ثمالات الحمض الأميني السيستئين الموجودة فراغيّاً بعضها مقابل بعضٍ على نفس السلسلة الببتيدية. وتتميز البنية الثالثية بحدوث درجة كبيرة من الالتفافTurns والطيFolding لضغط السلسلة الببتيدية الطويلة والحصول على تركيب ثابت ومعقّد لجزيء البروتين.

البنية الرابعية Quaternary Structure: تختصّ فقط بعض البروتينات بالبنية الرابعية، بحيث تتألف هذه البروتينات من أكثر من سلسلة ببتيدية سواءً كانت متشابهة أم غير متشابهة، يجتمع بعضها مع بعض لتكوّن البنية الرابعية للبروتين. وتقوم الروابط الهيدروجينية والأيّونيّة والكارهة للماء والجسور ثنائية الكبريت جميعها بتثبيت البنية الرابعية للبروتين، والتي تتشكّل بين الأحماض الأمينية المتقابلة التابعة للسلاسل الببتيدية المختلفة. وكمثال على البنية الرابعية للبروتينات نذكر بروتين الهيموغلوبين، وهو يتألف من أربع سلاسل ببتيدية، سلسلتي ألفا α وسلسلتي بيتا β.

كما وتقسم البروتينات حسب الشكل العام لتوضع جزيئاتها إلى صفين رئيسين هما:

البروتينات الكروية Globular Proteins: تتمثل بالبروتينات التي تكون أشكالها قريبة من الشكل الكروي أو الإهليلجي لانطواء سلاسل عديدات الببتيد بعضها على بعض بدرجة كبيرة، مثل ألبومين مصل الدم وغلوبيولين مصل الدم. وهذا النوع من البروتينات ينحل في الماء أو أي وسيط مائي لها، وفي المحاليل الملحية الممددة، كما أنه سريع النفوذ والانتشار.

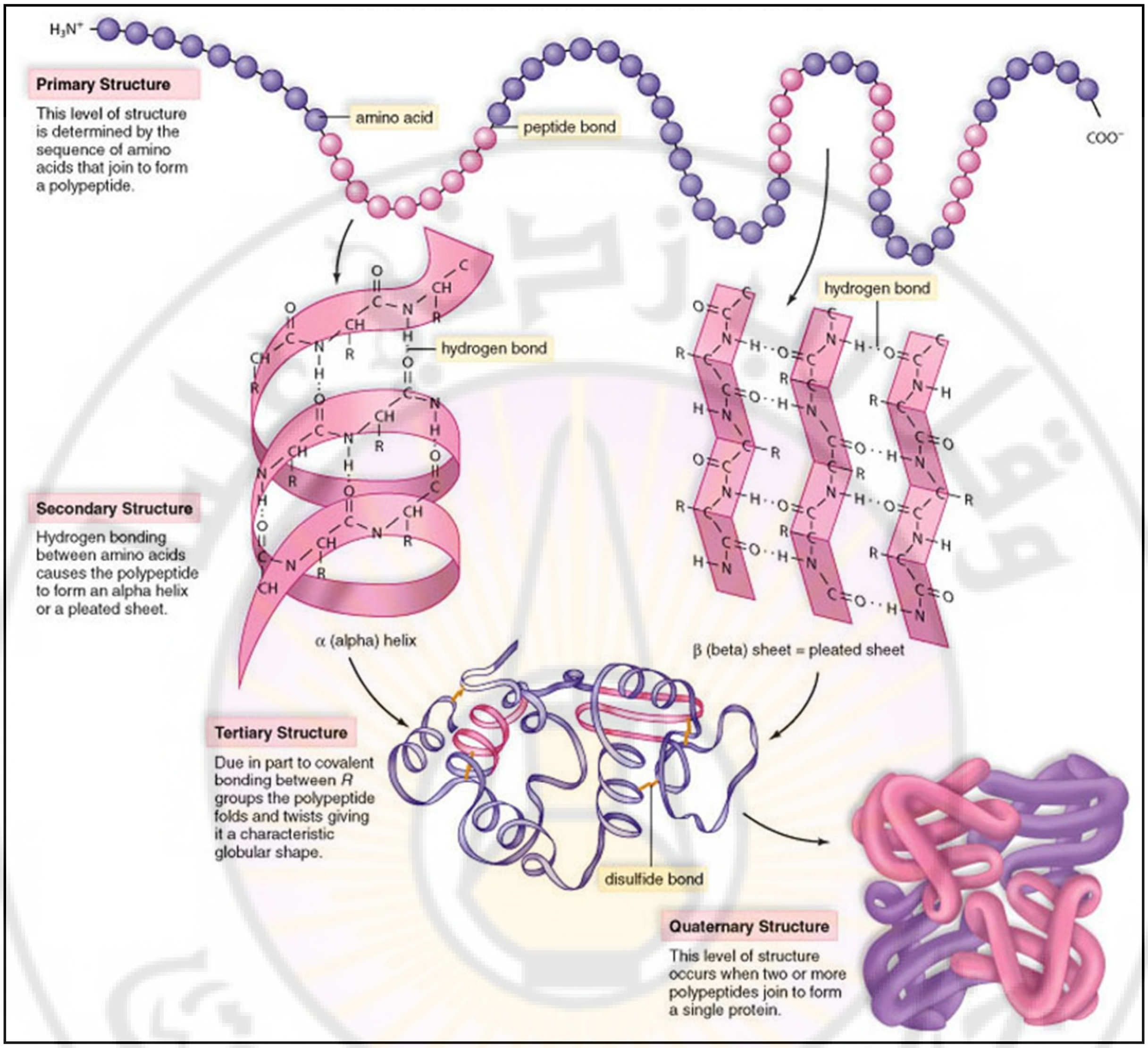
البروتينات الليفية Fibrous Proteins: وهي بروتينات غير منحلّة بالماء، ولا بالمحاليل الملحية الممددة، ومقاومة للأنزيمات المحللة للبروتينات. وتمتد سلسلة عديد الببتيد في هذا النوع إمّا بشكل خيطي وإمّا حلزوني ألفا **α** مثل الميوسين Myosin، مولد الليفين Fibrinogen والكيراتين Keratin. ويشكل هذا النوع من البروتينات الدعامة الهيكلية للأنسجة الضامّة Connective Tissues (انظر الفصل السابع)، إذ إنها

تشكل الألياف المغراوية (الكولاجينية) الداخلة في تركيب الأوتار والعظام، كما نجدها في بروتين الإلاستين Elastin الداخل في بنية النسج الضامّة المرنة للرئة والشرايين.

من جهةٍ أخرى، يمكن تصنيف البروتينات أيضاً بحسب تركيبها الكيميائي إلى بروتينات متجانسة وبروتينات غير متجانسة.

البروتينات المتجانسة Homoproteins: وتتألف من السلاسل الببتيدية فقط، وتضم:

- **الألبومينات Albumins:** يدخل في بنائها عدد قليل نسبياً من الأحماض الأمينية، وزنها الجزيئي صغير، قابلة للانحلال في الماء النقي، تتخثر بالحرارة والكحول، وتوجد في زلال البيض إذ يؤلف الألبومين نحو (64%) من الكتلة الرئيسة لبروتينات بيض الدجاج.
- **الغلوبيولينات Globulins:** مثل غلوبيولينات مصل الدم، وتضم عدة أنواع من ألفا وبيتا وغاما غلوبيولين، ويدخل هذا الأخير في تشكيل الأضداد Antibodies ذات الدور المناعي المهم.
- **الهستونات Histones:** تحتوي أعداداً كبيرة من الأحماض الأمينية القاعدية، تتحد مع الأحماض النووية في النواة، بحيث تشكّل النواة التي يلتف عليها شريط الدنا مما يسهم في تكثّف المادة الوراثية وحفظها داخل النواة.
- **البروتامينات Protamins:** يدخل في تركيبها عدد كبير من الأحماض الأمينية الأساسية، تذوب في الماء، لا تتخثر بالحرارة، وتوجد متحدة مع الأحماض النووية خلال تشكّل النطاف Spermatogenesis في بعض الزمر الحيوانية.
- **البروتينات الصلبة Seleroproteins :** تنتمي إليها البروتينات الداخلة في تركيب النسج الدعامية مثل الكرياتينات (بروتينات الشعر والصوف والأظافر)، وتتميّز بعدم قابليتها للانحلال في الماء.



الشكل 2–23. يبيّن البنى الأولية والثانوية والثالثية والرابعية للبروتين.

البروتينات غير المتجانسة Heteroproteins:

تضم هذه البروتينات إضافة للأحماض الأمينية مجموعات غير بروتينية، وتشمل:

- **البروتينات الشحمية Lipoproteins:** يدخل في بنائها المواد الشحمية ومشتقاتها مثل الكوليسترول، وتشترك هذه البروتينات في بناء أغلب العناصر الخلوية ولاسيما الأغشية الخلوية.
- **البروتينات السكرية Glycoprotein's:** تنتج من اتحاد جزيء بروتيني مع كمية قليلة من السكاكر أقل من (4%)، وتدخل في تركيب بنى عديدة في النسج الغضروفية.
- **البروتينات الملونة Chromo Proteins:** وتشمل بعض المعادن كالهيموسيانين الذي يحوي على النحاس والهيموغلوبين الحاوي على الحديد.

- **الفوسفو بروتينات Phosphoproteins:** هي البروتينات المرتبطة بحمض الفوسفور مثل الكازائين Casein.

أما وظيفياً، فيمكن تصنيف البروتينات إلى الأنواع التالية:

بروتينات بنيوية Structural Proteins: وهي البروتينات التي تدخل في تركيب الخلايا أو الكائن الحي بشكل عام، ومن أمثلتها البروتينات الليفية Fibrous proteins مثل المغراءCollagen في الأنسجة الضامة والكيراتين Keratin في الجلد والشعر والأظافر.

بروتينات استقلابية (أيضية) Metabolic Proteins: هذه البروتينات هي المسؤولة عن عمليات الاستقلاب الخلوي بنوعيه البنائي والانتقاضي مثل الإنزيمات التي تعمل على تحفيز التفاعلات خلال العملياتالاستقلابية.

بروتينات تنظيمية Regulatory Proteins: تقوم هذه البروتينات بتنظيم جميع العمليات الخلوية التي تحدث داخل الخلية. وأهمها البروتينات التي تقوم بتنظيم عملية الضغط الأسموزي، أو تنظيم عمل الجينات. ومن أوضح الأمثلة في هذا المجال الهرمونات المسؤولة عن تنظيم الوظائف الخلوية مثل هرمون الأنسولين الذي ينظّم تركيز السكر في الدم والأدرينالين الذي ينظم قطر الأوعية الدموية.

بروتينات ناقلة Transporter Proteins: وهي المسؤولة عن نقل المواد من وإلى الخلية. ومنها البروتينات التي تقوم بنقل المواد عبر غشاء الخلية مثل مضخة الصوديوم والبوتاسيوم. وهناك بروتينات تقوم بنقل بعض العناصر من مكان إلى آخر في جسم الكائن الحي مثل بروتين الهيموغلوبين Hemoglobin الذي يقوم بنقل الأكسجين إلى النسج ونقل غاز ثاني أكسيد الكربون من النسج إلى الرئتين.

بروتينات ادخاريةStorage Proteins:تسهم هذه البروتينات في عملية تخزين بعض المركبات، مثل بروتين الفرتين Ferritin المسؤول عن خزن الحديد في الطحال، وبروتين الكازين Casein الذي يعمل على خزن الحديد في الحليب.

بروتينات قلوصية Contractile Proteins: تعرف هذه المجموعة ببروتينات الأنسجة العضلية Muscle Proteins، مثل بروتين الأكتين Actin والميوزين Myosin اللذين يعملان على تقلص العضلات.

بروتينات دفاعية Defense Proteins: تُعدُّ المسؤولة عن مهاجمة الأجسام الغريبة التي تدخل الجسم أو الخلية. ومن أمثلتها البروتينات المناعية مثل الأضداد Antibodies.

بروتينات التعرف Recognition Proteins: تقوم هذه البروتينات بمساعدة الخلايا المناعية في التفريق بين خلايا الجسم نفسه، خلايا الذات Self، وبين الخلايا الغريبة Nonselfمثل الجراثيم، أو الأجسام الغريبة

مثل الفيروسات. وتعرف هذه البروتينات أيضاً بالمستضدات Antigens، وعادة ما توجد على سطح الأغشية الخلوية.

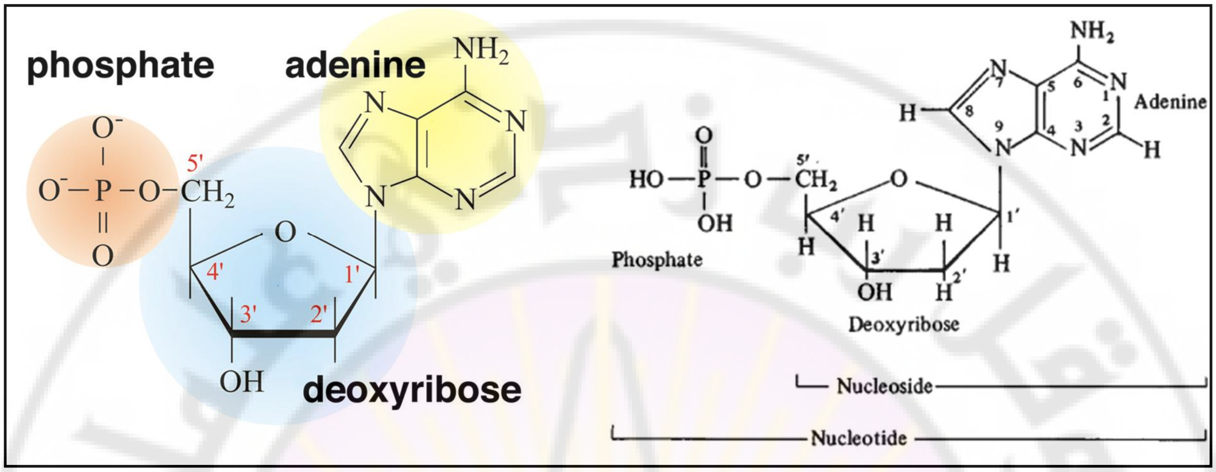
IV.IV. الأحماض النووية Nucleic Acids

الأحماض النووية هي جزيئات ضخمة على هيئة متماثرات خطيّة وغير متفرعة ذات وزن جزيئي مرتفع، توجد في جميع الخلايا الحية بشكل حر أو مرتبط مع البروتين، وتتكون أساساً من وحدات بنائية عديدة من النوكليوتيدات (النوويدات) Nucleotides المرتبط بعضها مع بعض. تحمل الأحماض النووية الصفات الوراثية، وتُعدُّ مسؤولة عن نقل المعلومات لاصطناع البروتين، كما أنها تتحكم في ترجمة هذه التعليمات عند تكوين البروتينات المختلفة من خلال تحكمها في ترتيب وتتابع الأحماض الأمينية لكل بروتين يتخلق في الخلية.

بدأ علماء الكيمياء الحيوية أبحاثهم على الأحماض النووية منذ أكثر من مئة عام مضت حين استطاعوا فصلها من نوى الخلايا، وكانت الدراسات الكيميائية في بادئ الأمر تجري على الأحماض النووية من مصدرين: أحدهما الخميرة، التي تحتوي على سكر ريبوز ولذلك سميت بالأحماض النووية الريبوزية (أو الرنا) (Ribonucleic Acids (RNA والثاني من الغدة التيموسية عند العجول، ووجد أنها تحتوي على سكر ريبوز منقوص الأكسجين (الشكل 2−11)، ولذلك سميت بالأحماض النووية منقوصة الأكسجين (أو الدنا) (Deoxyribonucleic Acids (DNA، مما أدى إلى الاعتقاد لبعض الوقت بأن الحمض الأول خاص بالخميرة، والثاني خاص بالحيوانات، ثم اتضح أن الدنا DNA موجود بالنواة، وأن RNA موجود في السيتوبلازما في جميع حقيقيات النوى Eukaryotes. ونتيجة للدراسات الحديثة بطرق التحليل الحديثة أمكن العثور على كميات صغيرة من الدنا (DNA) في المتقدرات والصانعات الخضراء، كما أمكن التعرف على (RNA) في النواة متصلاً بالنوية Nucleolus.

تحتوي الكائنات الحية على كميات متفاوتة من الأحماض النووية بنوعيها الدنا DNA والرنا RNA، بينما تحتوي بعض الفيروسات على الدنا فقط،وبعضها الآخر على الرنا فقط. ويتألف الدنا والرنا من متماثرات خيطية مكونة من وحدات تسمى النيكليوتيداتيرتبط بعضها مع بعض بروابط فوسفاتية ثنائية الإستر Phosphodiester Bonds وتتكون من جزأين هما النكليوزيدNucleoside ومجموعة الفوسفات.يتركب النكليوزيد من وحدتين بنائيتين هما: الأساس الآزوتي، ويكون إمّا من صنف البورينات Purines (الأدنين A والغوانين G) وإمّا البيريميدينات Pyrimidine (السيتوزين C والثايمين T واليوراسيل U). وترتبط الأسس الآزوتية مباشرة بجزيء السكر الخماسي برابطة غليكوزيدية من النوع بيتا مكونة النيكليوزيدات، ثم يرتبط

بعضها مع بعض عن طريق مجموعة الفوسفات التي ترتبط بجزيء السكر الخماسي مشكّلةً النكليوتيدات (الشكل 2-24).



الشكل 2-24. بنية نكليوتيد الأدنين أحادي الفوسفات منقوص الأكسجين أحد النكليوتيدات الأربعة المكوّنة للدنا.

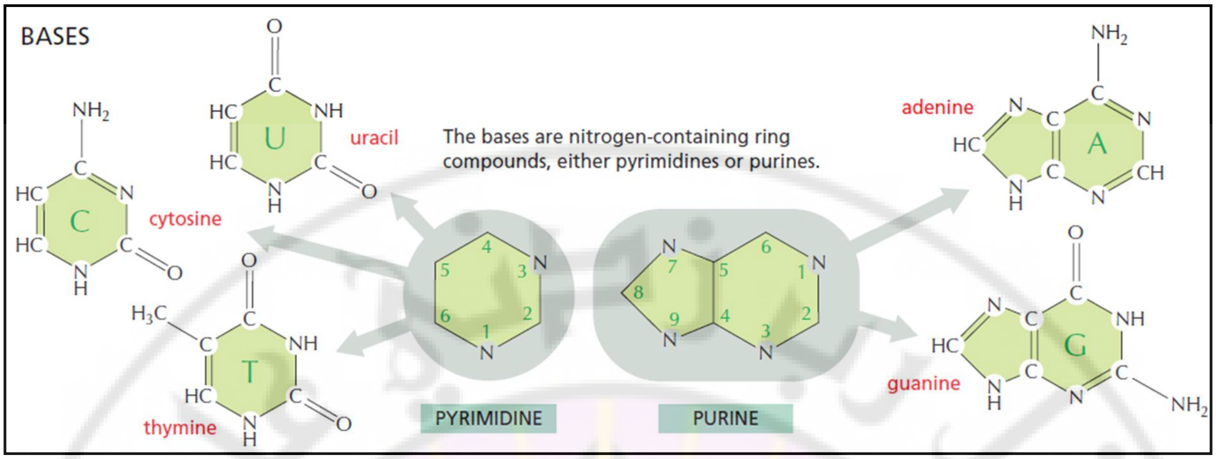
<u>**السكرالخماسي Pentose Sugar**</u>:يدخل في بنية الأحماض النووية نوعان من السكر الخماسي أحدهما D – ريبوز ويشاهد في حمض (RNA)والثاني الريبوز منقوص الأكسجين ويوجد في حمض (DNA) (الشكل 2-11) وقد أعطيت ذرات كربون السكر الخماسي الأرقام التالية (`1 ,`2 ,`3 ,`4 ,`5) لتمييزها عن الأرقام المعطاة لذرات الكربون والنيتروجين الموجودة في الأسس الآزوتية البيرميدين والبيورين.

<u>**الأسس الآزوتيةNitrogen Bases**</u>: (الشكل 2-25)

البيوريناتPurines: ويرجع مصدر هذه الأسس إلى مركب البيورين الذي يتكون من اتحاد حلقة البيريميدين السداسية بحلقة أخرى. وأهم مشتقات هذه الأسس الأدينين Adenine و الغوانين Guanine.

البيريميدينات Pyrimidines: هذه الأسس مشتقة من نواة البيريميدين باستبدال ذرات الهيدروجين الموجودة على كربون رقم /2،4،5/ بمجموعات أمينو أو هيدروكسيل أو ميثيل وأهمها السيتوزين Cytosine والثايمين Thymine و اليوراسيل Uracil.

يحتوي كل من الحمضين النوويين DNA وRNA على الأساسين الآزوتيتين من البيورين وهما الأدينين والغوانين، ونجد أيضاً أن كلاً من الحمضين النوويين DNA وRNA يحتويان على أساس آزوتي من نوع البيريميدين وهي سيتوزين Cytosine، ولكنهما يختلفان في الأساس الآزوتي الثاني من نوع البيريميدين. فبينما يحتوي الحمض النووي RNA على القاعدة الآزوتية يوراسيل Uracil يحتوي الحمض النووي DNA على القاعدة الآزوتية ثايمين Thymine.



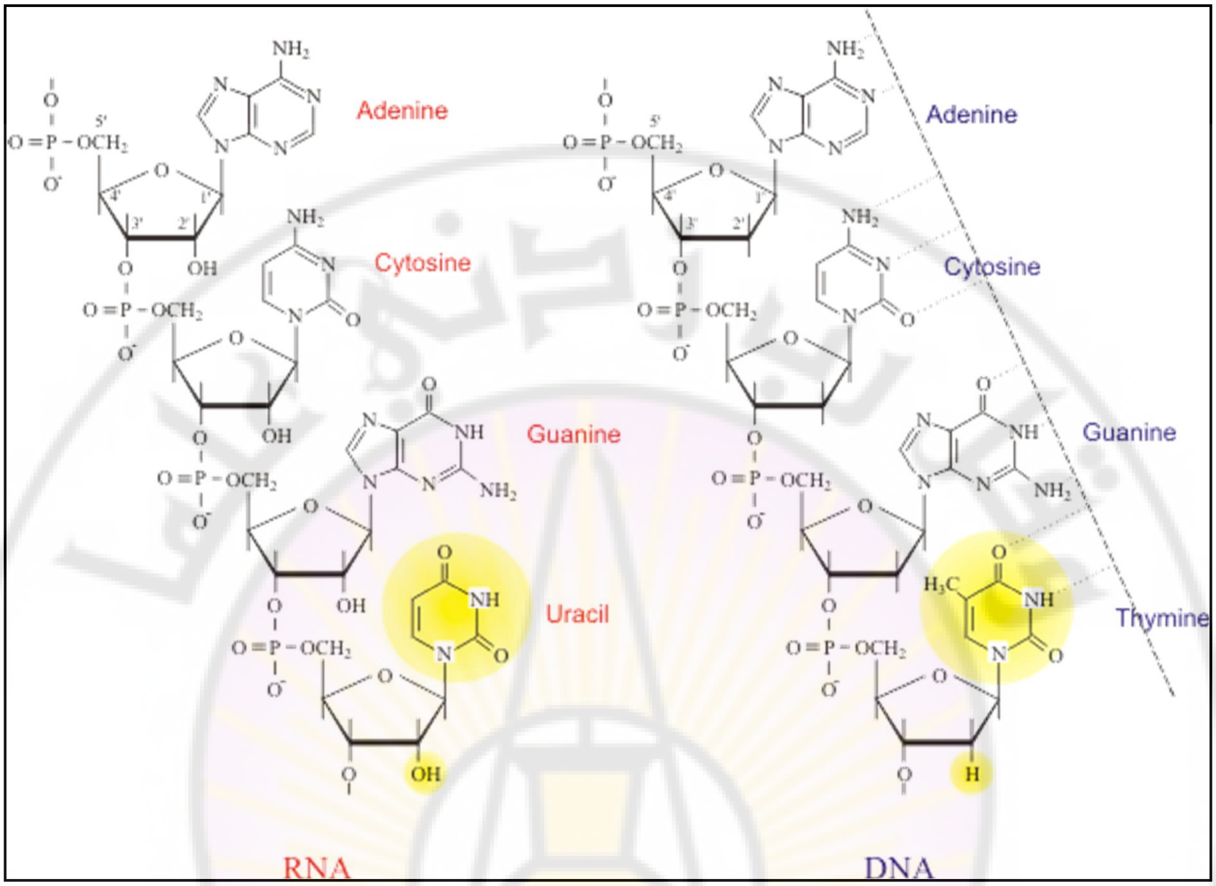
الشكل 2−25. الأسس الآزوتية الخمسة، البورينات (A و G) والبيريميدينات (C و T و U).

مجموعة الفوسفات Phosphate Group: تربط مجموعة الفوسفاتبين مجموعات السكر الخماسية في سلاسل كل من الحمضين (DNA) و (RNA).

بنية الدنا DNA والرنا RNA:

البنية الأولية: يتشكل النكليوتيد الواحد في الدنا والرنا من اتحاد أساس آزوتي مع سكر الريبوز منقوص الأكسجين (في الدنا) أو الريبوز (في الرنا) وحمض الفوسفور. يتم ارتباط الأساس الآزوتي البريميدين أو البيورين مع السكر الخماسي برابطة سكرية (غليكوزيدية)، ويحدث الارتباط بين ذرة الآزوت في الموقع ذي الرقم /1/ من الأسس البيريميدينية (تيمين وسيتوزين) وبين ذرة الكربون في الموقع ذي الرقم /1`/ للسكر أو بين ذرة الآزوت في الموقع ذي الرقم /9/ من الأسس البيورينية (أدنين أو غوانين) وبين ذرة الكربون ذي الرقم /1`/ للسكر. من جهة أخرى، يرتبط حمض الفوسفور مع السكر برابطة استريه، ويرتبط هذا الحمض بذرة الكربون ذي الرقم 5` للسكر. يرتبط كل نكليوتيد مع النكليوتيد الآخر في سلسلة الدنا أو الرنا برابطة إستريه تتشكل بين زمرة الهيدروكسيل المرتبطة مع الكربون ذي الرقم 3` للسكر في النكليوتيد الأول وبين الفوسفور المرتبط مع الكربون ذي الرقم 5` للنكليوتيد الثاني. وهكذا، تتمثّل البنية الأولية للدنا والرنا بسلسلة تتكون من عديد النكليوتيد يتعاقب فيها حمض الفوسفور والسكر الخماسي، بينما تتصل الأسس الآزوتية مع السكاكر الخماسية عموديا على هذه السلسلة (الشكل 2−26).

ويكون لطاق (شريط) Strand الدنا أو الرنا قطبية هي /5`/ إلى /3`/، وذلك بسبب كون مجموعة الفوسفور على الكربون 5` لسكر النكليوتيد الأول حرة غير مرتبطة، بينما تكون مجموعة الهيدروكسيل على الكربون /3`/ لسكر النكليوتيد الأخير في السلسلة حرة وغير مرتبطة.



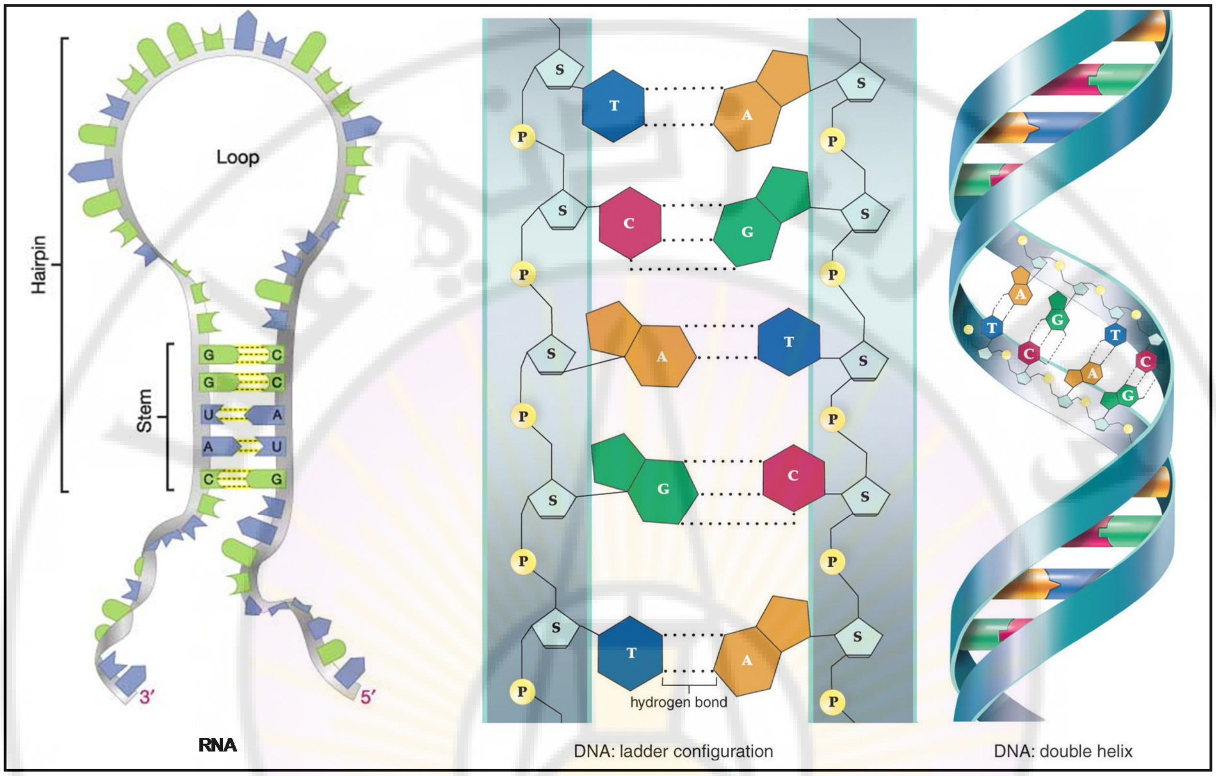
الشكل 2–26.ارتباط نكليوتيدات الدنا أو الرنا بعضها مع بعض عن طريق رابطة إسترية بين هدروكسيل الكربون `3 للنكليوتيد الأول وفوسفور الكربون `5 للنكليوتيد الثاني، وبحيث تكون قطبية عديد النكليوتيد هي `5 إلى`3 . ويظهر الفرق بين الرنا والدنا في نوع السكر (الريبوز في الرنا والريبوز منقوص الأكسجين في الدنا) وفي كون الرنا يضم اليوراسيل بمقابل الثايمين في الدنا.

البنية الثانوية للدنا DNA والرنا RNA:

يتألف جزيء الدنا حسب فرضية واطسون Watsonوكريك Crick /1953/ من شريطين ملتفيين بشكل حلزوني حول محور واحد ليشكلا بذلك حلزوناً مضاعفاً يبلغ طول الالتفاف الواحد في جزيء الدنا DNA نحو /34/ أنغستروم A°، ويتألّف من /10/ أشفاع من الأسس، ويأخذ فيها النكليوتيد مسافة قدرها /34/ نانومتر. وقد أشارت الأبحاث إلى أن سلسلتي الدنا تكونان متوازيتين في اتجاهين متعاكسين.

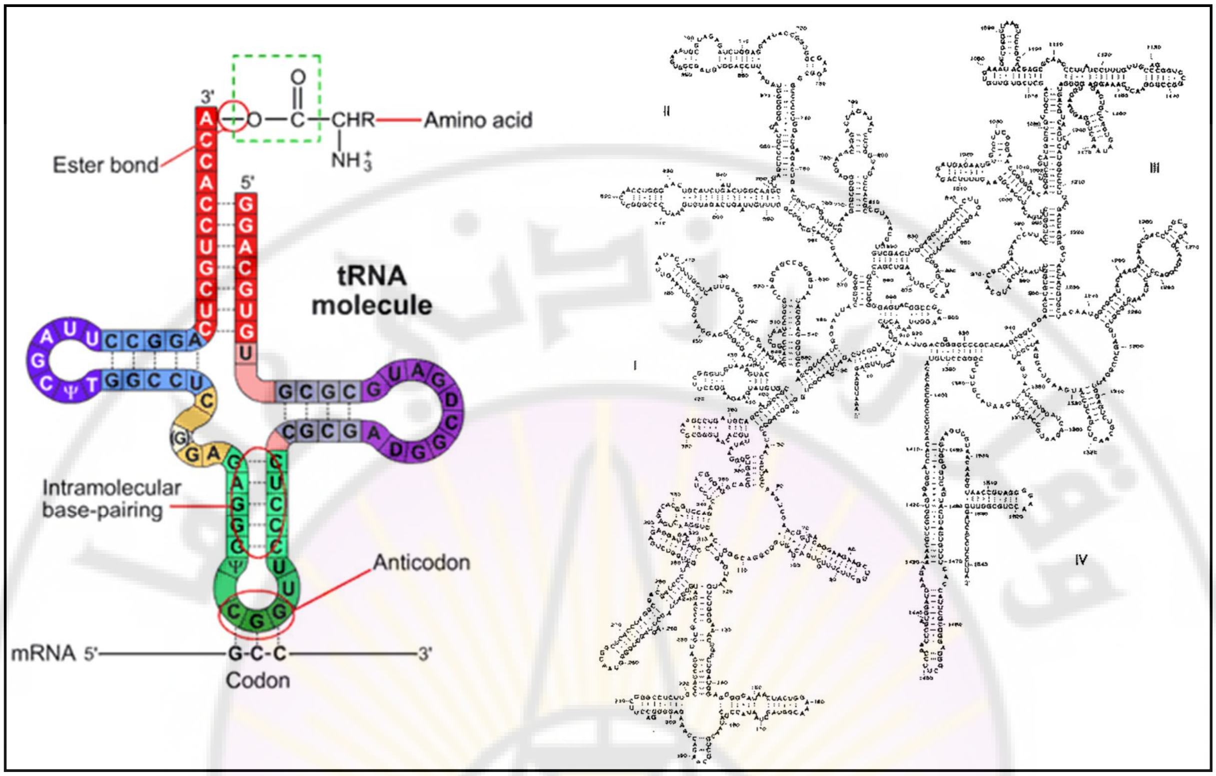
تتحد سلسلتا الدنا بارتباط الأسس البيورينية مع الأسس البيريميدنية التي تقابلها، فيرتبط الأدينين A مع ثايمينT برابطتين هيدروجينيتين (في المواقع 1 و 6 للأدينين و 3 و 4 للثيمين)، بينما يرتبط الغوانين G

مع السيتوزين C بثلاث روابط هيدروجينية (في المواقع 1 و 2 و 6 للغوانين و 2 و 3 و 4 للسيتوزين) (الشكل 2-27).



الشكل 2-27. البنية الثانوية لكل من الدنا والرنا. يرتبط طاقا الدنا بعضهما مع بعض بواسطة روابط هيدروجينية (رابطتان بين A و T، وثلاث روابط بين G و C) ويشكّل طاقا الدنا المتوازيان والمتعاكسان بالقطبية التفافاً حلزونياً. وبالنسبة للرنا، تظهر البنية الثانوية في أجزاء من الرنا إذ يلتف الطاق الوحيد للرنا على نفسه لتتقابل الأسس المتممة (A و U) و (G و C) لتشكّل بنية ملقط الشعر Hairpin المؤلفة من الساق Stem والعروة Loop.

أما بالنسبة للرنا RNA، وعلى الرغم من كونه يتألف من طاق وحيد، فتكثر المواقع التي تحصل فيها بنية ثانوية بحيث يلتف الطاق على نفسه مشكّلاً بنية تسمى بملقط الشعر Hairpin تتألف من منطقة الساق Stem التي تتقابل فيها الأسس المتممة، وتشكل روابط هيدروجينية مماثلة لتلك التي تشكّلها في جزيء الدنا، ومن منطقة العروة Loop التي تكمل التفاف ملقط الشعر ولا تكون فيها روابط هدروجينية بين الأسس المتقابلة. وفي الواقع، يمكن لهذه البنى الثانوية لجزيء الرنا أن تكون بسيطة كما هي في بنية الرنا الناقل، أو شديدة التعقيد كما في بنية الرنا الريبوزومي (الشكل 2-28).



الشكل 2–28. البنية الثانوية لجزيء الرنا الناقل tRNA (إلى اليسار) وشديدة التعقيد لجزيء الرنا الريبوزومي 16S rRNA (إلى اليمين).

وتجدر الإشارة إلى أن هنالك ثلاثة أنواع رئيسية للرنا في الخلية وتشكل جميعها نحو /6/ أضعاف كتلة الدنا الخلوية. وهذه الأنواع هي:

الرنا المرسال (Messenger RNA (mRNA: وتتمثل وظيفة الرنا المرسال في نقل المعلومات الوراثية المسجلة في نكليوتيدات الدنا إلى الريبوزومات في سيتوبلازما الخلية. وتتم ترجمة هذه المعلومات لتشكل بروتين يحدد بنيته الأولية تسلسل النكليوتيدات في الدنا النووي. وهكذا، يوجد الرنا المرسال في كل من النواة وسيتوبلازما الخلية على عكس الدنا الذي يوجد حصراً في النواة، فيما عدا الدنا الموجود داخل المتقدّرات. ويتألف الرنا المرسال من تتاليات ثلاثية للأسس النكليوتيدية يشكّل كل منها شيفرة (رامزة) Codon لأحد الأحماض الأمينية العشرين.

الرنا الناقل (Transfer RNA (tRNA: يؤدي الرنا الناقل وظيفة نقل الأحماض الأمينية النوعية إلى مكان اصطناع البروتينات في الريبوزومات. ويؤلف هذا الحمض نحو /10 %/ من مجموع أنواع الرنا. ويحتوي الرنا الناقل على الشيفرة المعاكسة Anticodon، وتحوي ثلاثيات نكليوتيدية متممة لإحدى الشيفرات الوراثية الموجودة في تسلسل الرنا المرسال (الشكل 2–28). وهكذا، فإن الرنا الناقل النوعي يتعرف على

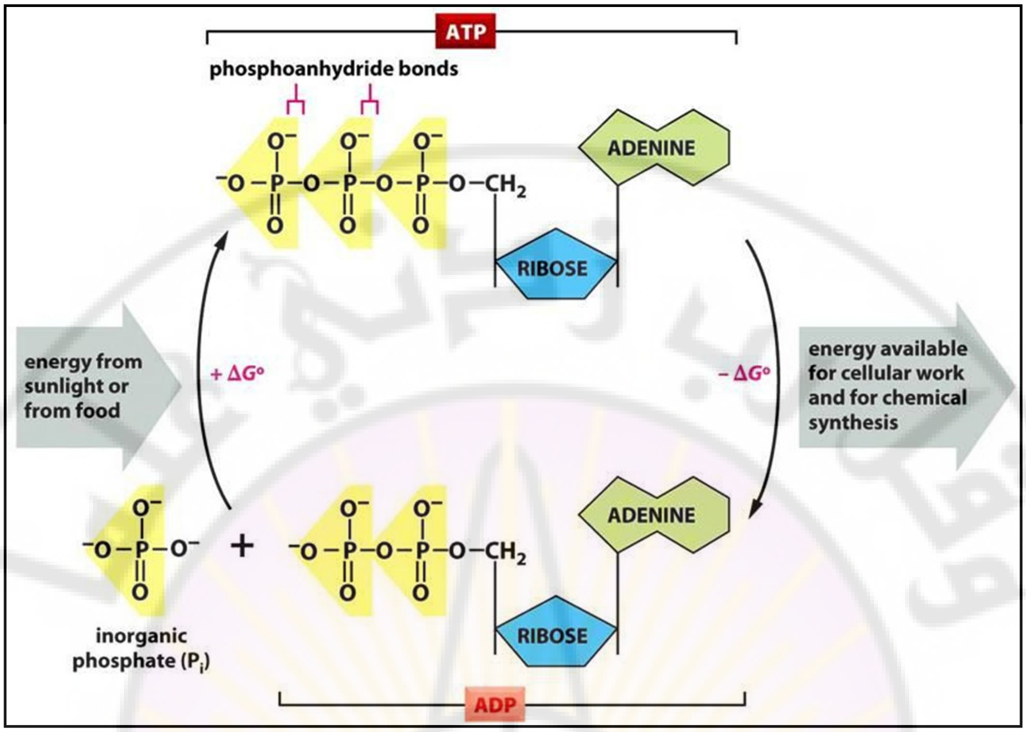
الشيفرة في الرنا المرسال عبر شيفرته المعاكسة، وينقل الحمض الأميني النوعي المناسب لتلك الشيفرة إلى الريبوزومات حيث يتم إدراج ذلك الحمض الأميني أثناء ترجمة البروتينات.

الرنا الريبوزومي (Ribosomal RNA (rRNA: يدخل هذا النوع من الرنا بشكل أساسي في تركيب الريبوزومات (الريباسات، أو الجُسَيْمات الريبية) إذ تصل نسبته إلى /60 %/ من كتلة الريبوزومات الكلية بينما تبلغ نسبة البروتينات /40%/. **و**تختلف ثابتة التثفيل Svedberg Centrifugation Constant لجزيئات الرنا الريبوزومي باختلاف أنماطها. فعند الجراثيم تبلغ ثابتة التثفيل في جزيئات الرنا الريبوزومي 16S و 23S و 5S وعند الكائنات الأرقى تطوراً تبلغ ثابتة التثفيل لجزيئات الرنا الريبوزومي 28S و 18S و 5S.

وتتميز جزيئات الرنا الريبوزومي بأنها غنية جداً بأسس الغوانين والستيوزين وتشكل هيكلاً ترتبط به جزيئات البروتين التي تكوّن وُحَيدتَيْ الريبوزوماتRibosomal Subunits. ويتم اصطناع الرنا الريبوزومي ضمن النويّة Nucleolus داخل النواة وترتبط داخل النويّة بالبروتينات التي تتم ترجمتها في السيتوبلازما، لتعود وتدخل النواة بحيث تتشكّل وحيدات الريبوزومات داخل النويّة ثم تخرج إلى السيتوبلازما لترتبط مع الرنا المرسال وتشرع بعملية ترجمة البروتينات الخلوية.

جزيء الـ ATP والخزن المؤقّت للطاقة

على الرغم من أن الأحماض النووية لا تُعدُّ من الجزيئات الكِبَرِيَّة الخازنة للطاقة، كما هي حال السكاكر والدسم والبروتينات، يمثّل أحد النكليوتيدات وهو الأدينوزين ثلاثي الفسفات Adenosine tri phosphate أو ATP الشكل الرئيسي لخزْن الطاقة الضرورية للعمليات الحيوية في كل أرجاء الخلية. تقوم الخلايا النباتية بامتصاص طاقة الشمس وخزنها في السكاكر بعملية التركيب الضوئي لتنتقل السكاكر كغذاء إلى الحيوانات. وفي كلتا الخلايا النباتية والحيوانية تتم أكسدة السكاكر في المتقدّرات وتحرير الطاقة المختزنة في الروابط C–C لتخزّن هذه الطاقة وبشكل مؤقّت في الرابطة عالية الطاقة وسهلة التفكك بين الفسفات الثالثة والثانية في جزيء الـ ATP المصطنع بدءاً من جزيء الأدينوزين ثنائي الفسفات ADP والفسفات اللاعضوي (انظر الفصل الثامن)، إذ تتفكك لاحقاً الرابطة بين الفسفات الثالثة والثانية بالحلمهة معطيةً من جديد جزيء ADP وفسفات إضافةً إلى تحريرها للطاقة المختزنة في الرابطة التي تستخدم لتنشيط العمليات الحيوية ضمن الخلية (الشكل 2–29).



الشكل 2–29. بنية جزيء الـ ATP، وتتوضح الرابطة بين مجموعة الفسفات الأخيرة التي تتحطّم بتفاعل حلمهة لتعطي ADP ومجموعة فسفات غير عضوية إضافةً لتحرير طاقة الرابطة المتفككة لتستخدم في العمليات الحيوية داخل الخلية.

خاتمة

تعرّفنا في هذا الفصل على بنية الجزيئات الكِبَريَّة الأربع الرئيسية في الخلية الحية، وطرق تركيبها وهدمها ووظائفها المختلفة، مع المرور سريعاً على وظيفة الإنزيمات الأساسية في تحفيز التفاعلات الكيميائية في الخلية الحيّة. وبينما تشكّل السكاكر والشحميات المركبات الأساسية لخزن الطاقة، تقوم البروتينات بعدد متنوع جداً من الوظائف في الخلية، بينما تشكّل الأحماض النووية المادة الوراثية للخلية، التي تميز كل أنواع الكائنات الحية.

الفصل الثالث

بنية ووظائف العُضيّات الخلوية

STRUCTURE & FUNCTION OF CELL ORGANELLES

المحتويات Contents

أولاً. مقدّمة

الخلية هي الوحدة الأساسية في الحياة. وتُعدُّ أصغر وأبسط وحدة حية قادرة على البقيا تقوم بشتى الوظائف الحيوية من تكاثر وحركة وتغذية واستقلاب وطرحٍ للفضلات. هناك كائنات حية مؤلفة من خلية واحدة تعرف هذه الكائنات بوحيدات الخلية Unicellular، مثالها الجراثيم والمتحوّل الأميبي وغيرهما، وهناك كائنات مؤلفة من عدد متفاوت من الخلايا تبعاً لنوع الكائن، وتعرف هذه الكائنات عموماً بكثيرات أو عديدات الخلايا Multicellular. وقد يقتصر تركيب الكائن متعدد الخلايا على عدد محدود منها (كما في الباندورينا التابعة للطحالب الخضراء والمكوّنة من /16/ خلية فقط)، وقد يرتفع عدد هذه الخلايا في كائنات أخرى حتى يصعب حصره بدقة. فعلى سبيل المثال، يصل عدد الخلايا في طفل الإنسان عند ولادته إلى ترليون (ألف مليار) خلية، ويزداد هذا العدد ليصل إلى نحو /40/ ترليون خلية في الإنسان البالغ. وقد صنفت هذه الخلايا عند الإنسان إلى أكثر من /200/ نوع لها صفات بنيوية ووظيفية متباينة، وتشكل أربعة أنسجة رئيسية هي: النسيج الظهاري Epithelial والنسيج الضام Connective والنسيج العضلي Muscles والنسيج العصبي Neurons، التي تشكّل كل أعضاء الجسم المختلفة.

وتتمتع الخلايا بالسمات التالية:

- المحافظة على وسط داخلي ثابت يختلف عن ظروف الوسط الخارجي.
- استشعار الوسط الخارجي كالتغيرات في الحرارة والحموضة ومستويات المواد الغذائية والضغط التناضحي... إلخ.
- تنظيم عبور الجزيئات من وإلى الخلية من خلال عملية النقل الانتقائي للجزيئات.
- تحفيز التفاعلات الكيميائية من خلال تنظيم التفاعلات الكيميائية التي تحصل بداخلها.
- توليد الطاقة من خلال التقاطها من خارج الخلية (على سبيل المثال أشعة الشمس والغذاء) وتحويلها إلى شكل جاهز للاستخدام هو الـ ATP.
- امتلاك مادة وراثيةتشفّر الرنا والبروتينات.
- استبدال الجزيئات المتضررة أو توليد نسخ كافية من الجزيئات كي تتضاعف الخلية.
- تنظيم نقل المعلومات كي تتواصل الخلايا بعضها مع بعض.

وصنف العلماء الخلايا تبعاً لمستوى تعضيها إلى:

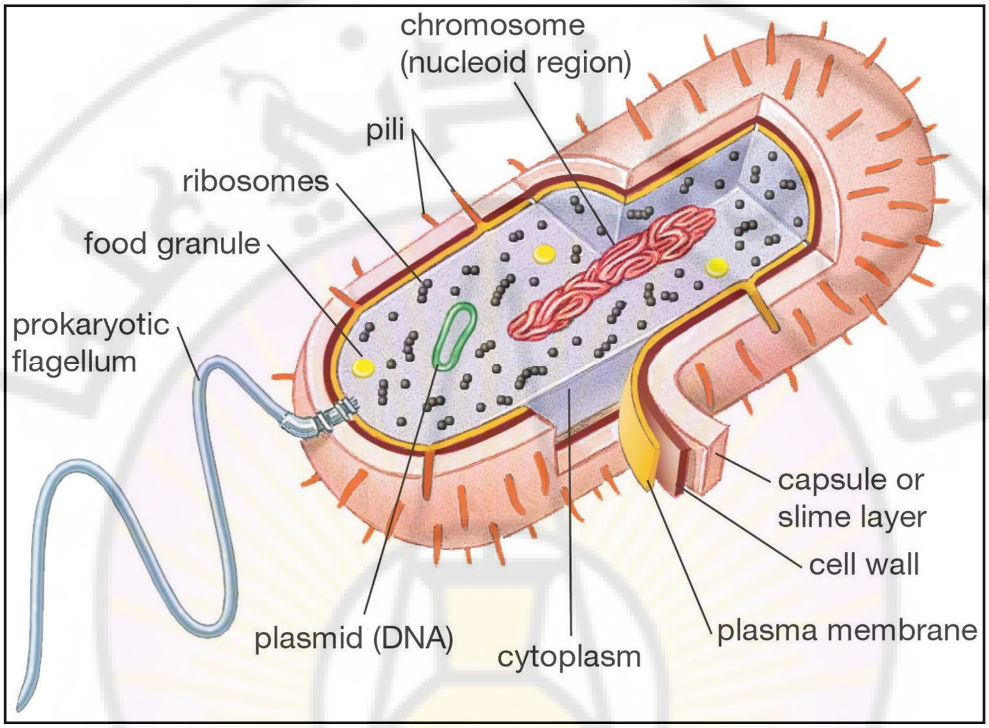
I. خلايا بدائيات النوى Prokaryotes: تُعدُّ من أبسط أشكال الخلايا، وبالرغم من بساطة بنيتها فهي تستطيع العيش في أقسى الظروف البيئية على وجه الأرض نتيجةً لدرجة تكيفها العالية. وتُعدُّ الجراثيم (البكتريا) مثالاً نموذجياً على هذا النوع من الخلايا وتتميز بثلاث صفات أساسية:

- امتلاكها لعدة أغشية خلوية: تحدث جميع التفاعلات الكيميائية داخل الخلية في العصارة الخلوية لخلوّها من عُضيّات غشائية متخصصة. وتبدو السيتوبلازما (الهيولى) عند فحصها بالمجهر الإلكتروني غير متجانسة وفيها ريبوزومات ومادة وراثية تدعى النوواني Nucleoid (أو شبيه النواة). وتحتوي خلايا بدائيات النوى طبقة حماية إضافية خارج غشاء الخلية، تدعى جدار الخلية Cell Wall، وغالباً ما تحتوي أيضاً على طبقة ثالثة خارجية سكّرية تشكّل بنية شبيهة بالمحفظة Capsule (الشكل 3−1). ويتكون جدار الخلية في غالبيته من جزيئات سكرية يرتبط بعضها مع بعض مشكلة شبكة تؤمّن الحماية ضد الرضوض الفيزيائية، وتساعد في المحافظة على رطوبة الخلية.
- جميع بدائيات النوى خلايا وحيدات خلية: لا تتجمع وتشكل كائنات حية متعددة الخلايا إلا أنه قد تتجمع على شكل عناقيد بعضها مع بعض وتشكل طبقة رقيقة تدعى Biofilm.
- لاتتضاعف بدائيات النوى بالانقسام الخيطي.

II. خلايا حقيقيات النوى Eukaryotes: تشكل خلايا حقيقيات النوى (كالخلايا الحيوانية والنباتية والفطور) الثالوث الأكثر حداثة في مجموعات الكائنات البيولوجية، وهي خلايا أكثر تعقيداً من بدائيات النوى قادرة على تشكيل كائنات حية متعددة الخلايا. والميزة الملفتة للنظر عند فحصها بالمجهر، هي تعضي سيتوبلازماها بشكل كبير، إذ تُظهر المجاهر الضوئية بنية كبيرة فيها تدعى النواة Nucleus، وتُعدُّ السمة الأبرز في خلايا حقيقيات النوى (الشكلان 3−2 و 3−3). أما عند فحصها بالمجهر الإلكتروني فتظهر بنى إضافية واضحة المعالم في السيتوبلازما. وتصنف هذه البنى إلى مجموعتين اثنتَيْن:

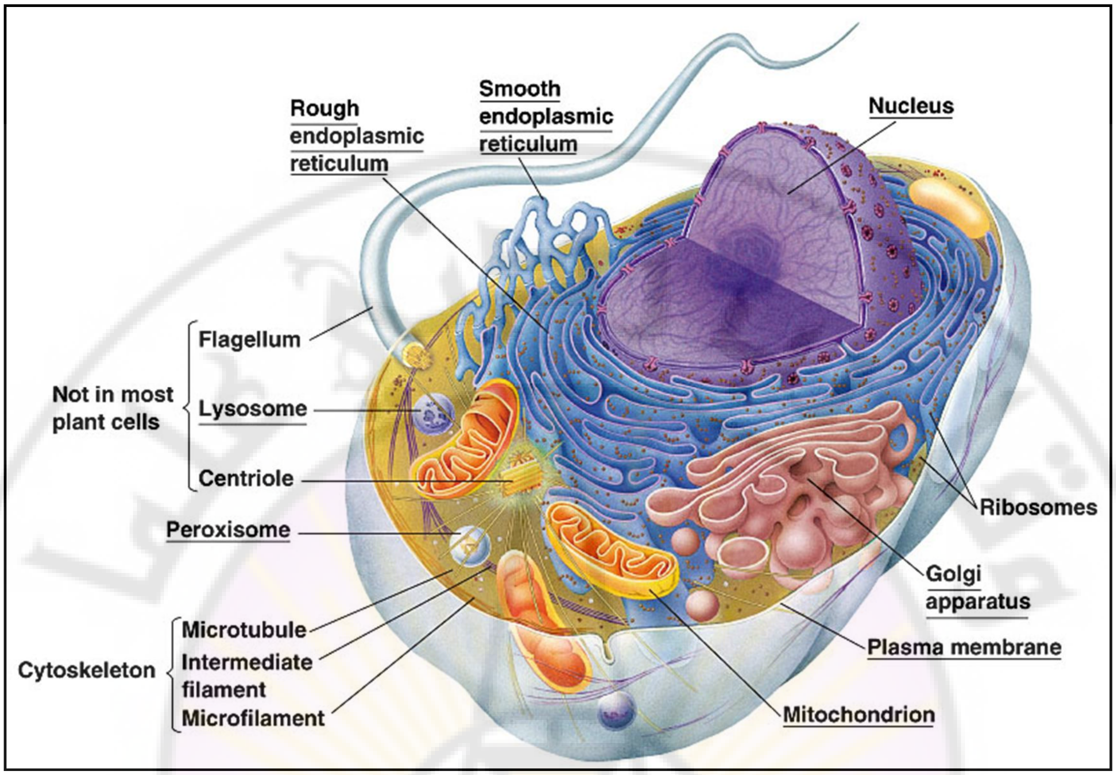
- بنًى سيتوبلازمية مغلّفة على الأقل بغشاء واحد واضح المعالم تدعى العُضيّاتOrganelles. تسمح هذه الأغشية للعضيات بتشكيل حجيرات (أحياز) متخصصة في السيتوبلازما تقوم بمجموعة من الوظائف الخلوية. وتُعدُّ الأغشية المغلفة للعضيات ذات نفوذية انتقائية، تساعد في خلق وسط داخلي خاص يناسب الجزيئات الموجودة في داخل العُضيّات بشكل مثالي. ومن ضمن العُضيّات الغشائية التي توجد في خلايا حقيقيات النوى نذكر النواة Nucleus والشبكة السيتوبلازمية الداخلية Endocytoplasmic Reticulum (ER) وجهاز غولجي Golgi apparatus والمتقدّرات Mitochondria والصانعات الخضر Chloroplasts والجُسَيْمات الداخلية Endosomes والجُسَيْمات الحالّة (الليزوزومات) Lysosomes والجُسَيْمات البيروكسيدية (المؤكسدة) Peroxisomes. وتحتوي كل من هذه العُضيّات على جزيئات نوعية تقوم بمجموعة من الوظائف المستقلة.
- معقّدات جزيئية كبيرة غير مغلفة (محاطة) بغشاء، ولا تمتلك اسماً عاماً (مثل العُضيّات)، ولكن تشترك في سمة واحدة مهمّة: هي أنها تشغَلُ مناطق خاصة في السيتوبلازما ومتخصصة بمجموعة من

الوظائف الخلوية. وتتضمن: عناصر الهيكل الخلوي Cytoskeleton والريبوزومات Ribosomes والجُسَيْمات المحللة للبروتينات Proteasomes.

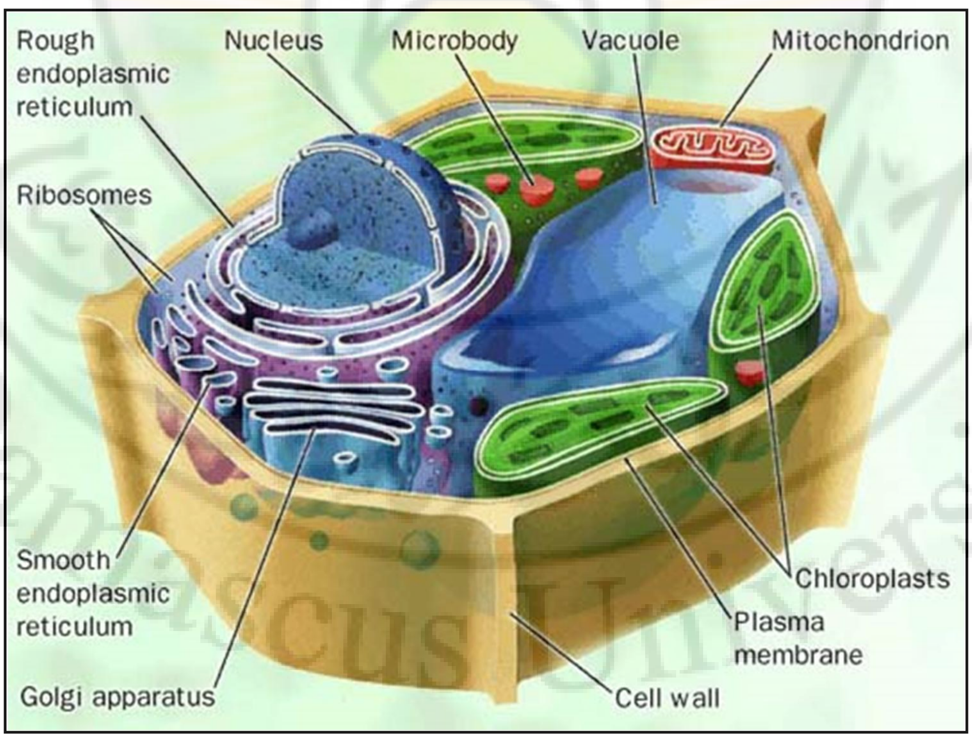


الشكل 3−1. ترسيم مبسّط لبنية ومكوّنات الخلية الجرثومية.

تقريباً بعد بليون سنة من أول ظهور للخلايا، اكتسبت بعض خلايا حقيقيات النوى القدرة على العمل بعضها مع بعض في مجموعات، مشكلة كائنات حية متعددة الخلايا، إذتحتوي بعض خلايا حقيقيات النوى على بنى تسمح لها بتشكيل تجمعات متعددة الخلايا، تتمثل بوجود معقّدات التصاقية تدعم التصاق الخلايا المتجاورة بعضها مع بعض (انظر الفصل السابع).



الشكل 3-2. ترسيم مبسّط يوضح بنية خلايا حقيقيات النوى الحيوانية.



الشكل 3-3. ترسيم مبسّط يوضح بنية خلايا حقيقيات النوى النباتية.

الجدول 3-1.مقارنة بين خلايا بدائيات النوى وحقيقات النوى النباتية والحيوانية.

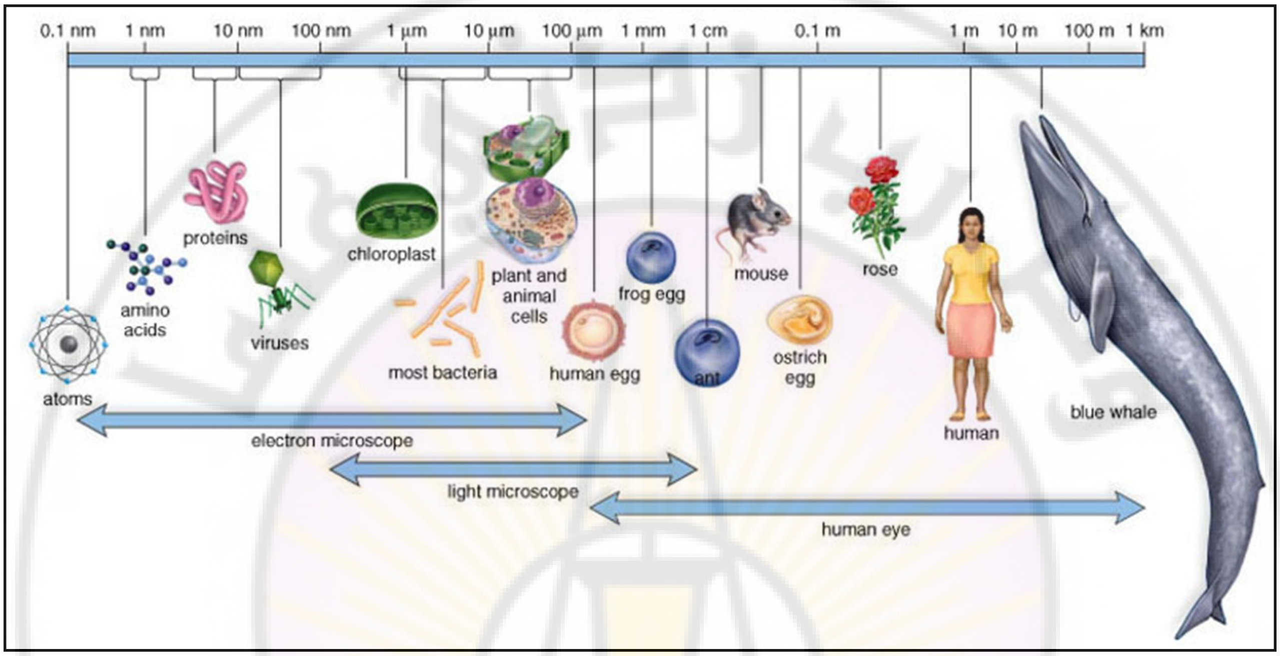
	طلائعيات النوى	حقيقيات النوى الحيوانية	حقيقيات النوى النباتية
الكائنات	الجراثيم والعتائق	الحيوانات	النباتات
الحجم	يتراوح بين /1-10/ ميكرون	يتراوح بين /10-50/ ميكرون	يتراوح بين /10-50/ ميكرون
طريقة انقسام الخلايا	انشطار ثنائي	انقسام خيطي ومنصّف	انقسام خيطي وقد يوجد المنصّف في بعض الأنواع
تصنيع الرنا والبروتين	في السيتوبلازما	الرنا في النواة والبروتين في السيتوبلازما	الرنا في النواة والبروتين في السيتوبلازما
جدار الخلية	موجود	غير موجود	موجود
الغشاء السيتوبلازمي	موجود	موجود	موجود
السوط والأهداب	سلسلة واحدة	قد توجد	لا توجد
الشبكة السيتوبلازمية	غير موجودة	موجودة	موجودة
الهيكل الخلوي	بدائي وغير متطوّر	متطور	متطور
المُرَيْكِزات	غير موجودة	موجودة	غير موجودة
جهاز غولجي	غير موجود	موجود	موجود
النواة	غير موجودة	موجودة	موجودة
المتقدّرات	غير موجودة	موجودة	موجودة
الصانعات الخضر	غير موجودة	غير موجودة	موجودة
الصِبغيات	صِبغي دائري واحد صغير نسبياً	عدد من الصِبغيات كبيرة الحجم	عدد من الصِبغيات كبيرة الحجم
الجُسَيْمات الداخلية والحالّة	غير موجودة	عادةً موجودة	تقوم الفجوات عادة بوظائف الجُسَيْمات الداخلية والحالّة
الفجوات	غير موجودة	غير موجودة أو صغيرة الحجم	موجودة وكبيرة الحجم

ثانياً. حجم وشكل الخلايا Cell Size & Shape

لا بد من مدخل بسيط في البداية نذكّر به بوحدات القياس المتري الأساسية، ومن ثم تحديد المقياس الذي نعمل على مستواه. ولهذا الغرض يمكن تلخيص ذلك في معادلة واحدة تجمع أهم الوحدات المستخدمة ابتداءً من المتر كوحدة أساسية m ، سنتيمتر cm ، مليمتر mm ، ميكرومتر أوميكرون μ ، نانومتر nm ، أنغستروم A° وأخيراً البيكومتر pm:

$$(1\ m = 10^2\ cm = 10^3\ mm = 10^6\ \mu = 10^9\ nm = 10^{10}\ A^\circ = 10^{12}\ pm)$$

ويُظهِرُ الشكل 3–4 العلاقة النسبية بين الجزيئات ابتداءً من طول الرابطة التساهمية بين ذرتين من الكربون إلى قطر الجزيئات الصغيرة والكبيرة ثم البنى المعقّدة والعُضيّات الخلوية وأخيراً الخلايا الحية والكائنات الحية المتطورة.



الشكل 3–4. مخطط ترسيمي يوضح وحدات القياس المتري الأساسية في بيولوجيا الخلية على مستوى الذرات والجزيئات الصغيرة والكبيرة والبنى المعقّدة والعُضيّات والخلايا. ويبيّن الشكل أيضاً إمكانية رؤية الجزيئات والعضيّات والكائنات المختلفة بالعين المجرّدة والمجهرين الضوئي والإلكتروني.

وتمتاز الخلايا الحيوانية عموماً بصغر حجمها، إذ لا تمكن رؤيتها إلا بمساعدة المجهروتتراوح أبعادها بين /10–50/ ميكروناً. مع ذلك، لابد من التنويه إلى أن بعض أنواع الخلايا قد يتجاوز في الحجم تلك القياسات المجهرية. فمثلا، قد يصل طول قطر بويضة الثدييات إلى /100/ ميكروناً، بينما يصل طول قطر البويضة في الطيور والزواحف بما تحويه من مح ومواد غذائية أخرى إلى عدة سنتيمترات، وكذلك قد يصل طول الخلية العصبية عند الإنسان إلى عشرات السنتيمترات وإلى أمتار في الزرافة والحيتان. وبالمقابل، توجد خلايا صغيرة الحجم جداً كالجراثيم لا يتجاوز قطرها بضعة ميكرومترات، والخلايا الحبيبية في المخيخ عند الإنسان إذ لا يتجاوز قطر الخلية /4–5/ ميكرون وتُعدُّ أصغر خلايا جسم الإنسان.

وقد ينجم الحجم الكبير للخلايا في بعض الحالات عن تعدد النوى فيها، كما هو حال الخلايا الكبيرة المسماة بأم النّواءات Megakaryocytes، التي تعطي لاحقاً الصفيحات Platelets. وقد يكون ناجماً عن تراكم كميات كبيرة من قطيرات الدسم كما في الخلايا الشحمية أو ناتج عن التحام مئات أو آلاف الخلايا بعضها

مع بعض كما هو الحال في التحام أورمات الخلايا العضلية الهيكلية بعضها مع بعض لتشكيل خلية عضلية ناضجة. ولا يتعلق حجم الخلايا بحجم الحيوان، فخلايا الضفدع مثلاً لها حجم قد يفوق حجم خلايا الثدييات الكبيرة، ويعتقد أن كبر حجم هذه الخلايا قد يعود إلى ضعف النشاط الاستقلابي.

قانون ثبات حجم الخلايا Law of Constant Cell Volume:

هناك حجم ثابت لخلايا النسيج الواحد في جميع الحيوانات تقريباً ما دامت هذه الخلايا تقوم بأداء نفس الوظائف. الخلية الكبدية في الإنسان لها نفس حجم الخلية الكبدية في الفأر أو الحوت تقريباً. بينما يختلف حجم الكبد كعضو في الكائنات المختلفة باختلاف عدد الخلايا الموجودة فيه وليس باختلاف حجم هذه الخلايا المكوّنة له.

العوامل المؤثرة في حجم الخلايا:

هناك أربعة عوامل تؤثر في حجم أي نوع من الخلايا:

1. نسبة حجم النواة إلى حجم السيتوبلازما: يمتلك كل نوع من الخلايا نسبة ثابتة بين حجم النواة وحجم السيتوبلازما ويعبر عنها بالمعادلة التالية:

$$\frac{ح_ن}{ح_م - ح_ن}$$

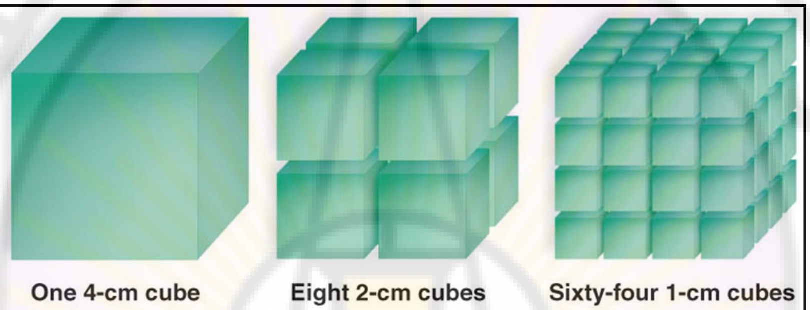
حيث (ح ن) هو حجم النواة ، (ح م) هو حجم الخلية الكلي

وتُعدُّ هذه النسبة مؤشراً على نشاط الخلية، فكلما زاد نشاطها زادت نسبة حجم النواة إلى حجم الخلية. فمثلاً، في الخلية الكبدية عالية النشاط قد تصل النسبة إلى 3–5 تقريباً، بينما تكون هذه النسبة في الخلية الدسمة منخفضة النشاط الاستقلابي نحو /20:1/ أو أقل. وذلك لأن النواة هي المهيمنة والموجهة لنشاط السيتوبلازما. تبقى هذه النسبة ثابتة في ظروف الخلية العادية، فإذا اختلت النسبة بزيادة السيتوبلازما فإن النواة تنقسم لاستعادة النسبة مرة أخرى، كما يمكن استعادة النسبة بأن تصبح الخلية ذات نواتين Binucleated، أو عديدة النوى Multinucleated. وقد تتخذ النواة أشكالاً مختلفة لتزيد من سطحها الذي يتم تبادل المواد عبره مع السيتوبلازما، فتصبح غير منتظمة الشكل أو مفصصة أو كلوية أو شريطية كما هو الحال في خلايا الدم البيضاء.

2. نسبة مساحة سطح الخلية (س) إلى حجمها (ح) أوس/ح: فكلما كانت الخلية صغيرة الحجم كانت هذه النسبة كبيرة. فعلى سبيل المثال، في الخلية المكعبة التي طول ضلعها /1/ تكون نسبة س/ح فيها /1:6/ والتي ضلعها/2/ تكون النسبة /1:3/ ، والتي ضلعها /4/ تصبح النسبة فيها /1:1.5/ كما هو مبين في الشكل 3–5 في الحسابات التالية:

- خلية طول ضلعها 1: المساحة :1×1× 6= 6 بينما الحجم :1× 1× 1=1/،1س/ح = 1:6
- خلية طول ضلعها 2: المساحة :2×2× 6= 24 بينما الحجم :2× 2× 2=8، س/ح= 1:3
- خلية طول ضلعها 4: المساحة :4×4× 6= 96 بينما الحجم :4× 4× 4=64، س/ح = 1:1.5

وبما أن الخلية تحصل على احتياجاتها من الغذاء والأوكسجين عن طريق سطحها (الغشاء السيتوبلازمي) فإن الخلية التي يزداد حجمها إلى الضعف تحتاج إلى ضعف كمية المواد اللازمة لها ولاسيّما من الأوكسجين، وبما أن كمية الأوكسجين ثابتة في السائل المحيط بالخلايا، فلابد من أن يزيد السطح إلى الضعف لسد حاجتها من الأكسجين، إلاّ أن هذا لا يحصل عند زيادة حجم الخلية دون أن تنقسم إلى خلايا متعددة تحافظ فيها على نسبة السطح إلى الحجم.



Total surface area (height × width × number of sides × number of cubes)		
$96\ cm^2$	$192\ cm^2$	$384\ cm^2$
Total volume (height × width × length × number of cubes)		
$64\ cm^3$	$64\ cm^3$	$64\ cm^3$
Surface-area-to-volume ratio per cube (surface area ÷ volume)		
1.5:1	3:1	6:1

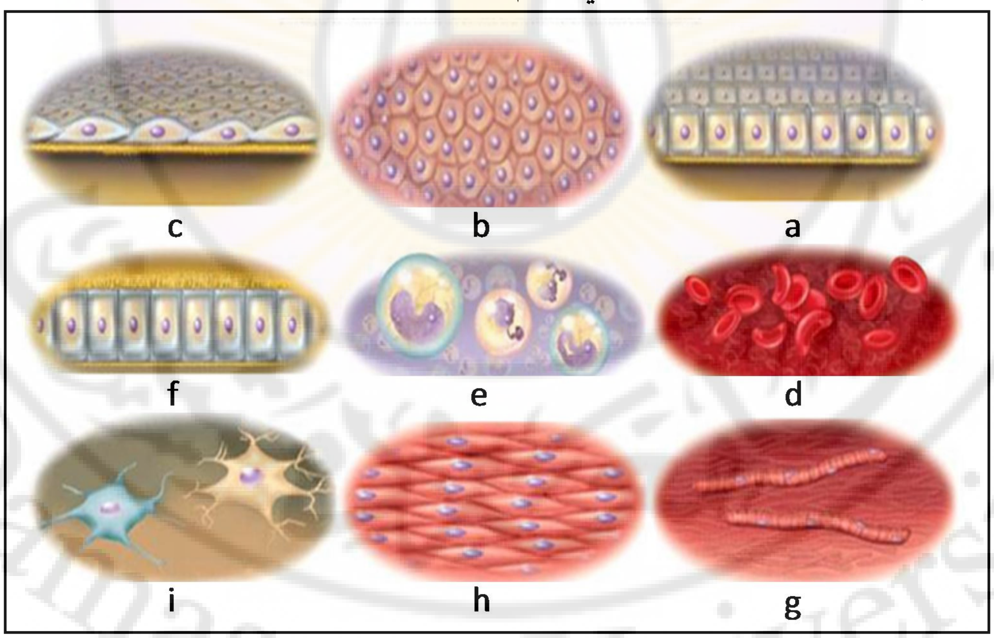
الشكل 3-5. يبين العلاقة بين مساحة سطح الخلية وحجمها.

3. يحدّد معدل نشاط الخلية حجمها: عادة ما تكون الخلية النشطة صغيرة الحجم، وذلك لكون نسبة حجم النواة إلى السيتوبلازما ونسبة مساحة السطح إلى الحجم كبيرة جداً، بينما تكون هذه النسب صغيرة في الخلايا الأقل نشاطاً، وذلك لأن نشاطها النووي أو معدل التبادل مع محيطها ليس بالكمية نفسها التي تحتاج إليها الخلايا النشطة.
4. مقدرة الغشاء الخلوي على التكيّف: يمتلك كل نوع من الخلايا غشاءً خلوياً يمكّنها من التكيف مع الوسط الخلوي. فقد يتحمل غشاء الخلية زيادة حجمها أثناء دخول الماء إليها إلى حد معين، إلا أنه يفقد

قدرته على التكيف ويتمزق بعد ذلك. فمثلاً الكريات الحمر لها قدرة على تحمل انخفاض الضغط التناضحي حتى /0.5%/ من محلول كلوريد الصوديوم، وهذا يدل على مدى تكيّف الغشاء الخلوي.

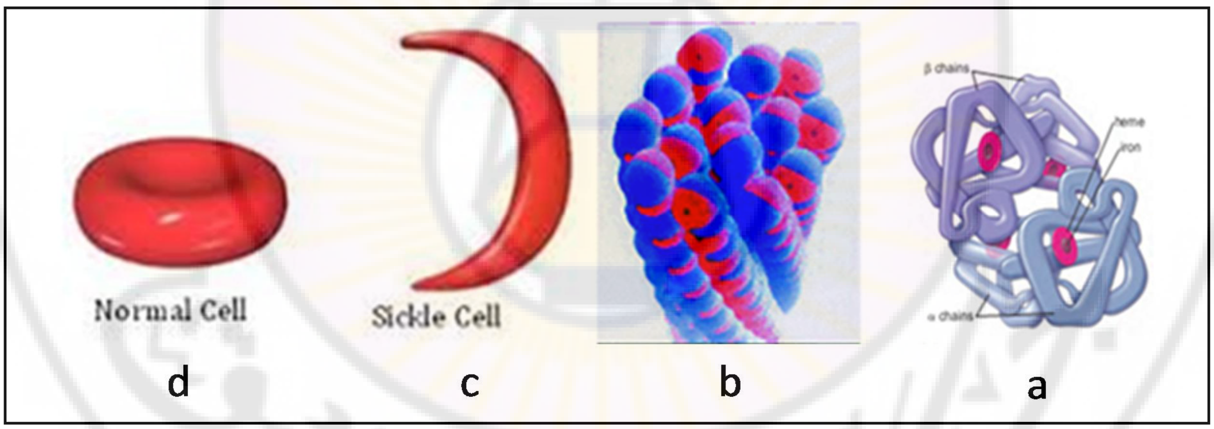
العلاقة بين الشكل والوظيفة

من الواضح أن الأنواع المختلفة من الخلايا الحيوانية تحافظ على شكل وحجم ثابت حتى تستطيع القيام بالوظيفة المنوطة بها. تمتلك الخلايا الحيوانية أشكالاً متعددةً، فإما أن تكون كروية كما في الخلايا الدموية وإمّا تكون اسطوانية وإمّا مكعبة وإمّا مسطحة كما في خلايا النسيج الظهاري وإمّا مغزلية كما في الخلايا العضلية، وقد تكون شجيرية كما في الخلايا العصبية (الشكل 3-6). وتعزى هذه الاختلافات في الشكل بين أنواع الخلايا لعاملين أساسيين هما: خلو الخلايا الحيوانية من الغلاف الخلوي القاسي الذي يوجد عند الخلايا النباتية، والتمايز الخلوي الوظيفي الذي يطرأ على الخلايا الحيوانية. وتستند العلاقة الجوهرية بين البنية والشكل والوظيفة إلى أن وظيفة أي كيان بيولوجي (يتروح بين جزيئات وبنى وعضيات وخلايا وأنسجة وأعضاء وكامل جسم الكائن الحي حتى المنظومةالبيئية) يمكن تحديدها عن طريق بنيته أو شكله. ومن هذا المنطلق هناك مقولة في علم الأحياء تفيد أنّ "الشكل يتبع الوظيفة، والوظيفة تفرض الشكل" وهو مفهوم أطلقه المهندس المعماري Frank Lloyd Wrightفي علوم العمارة.



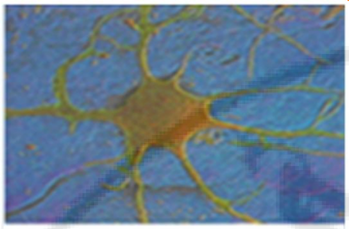
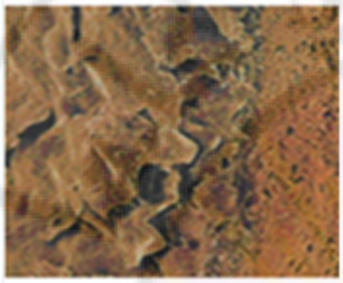
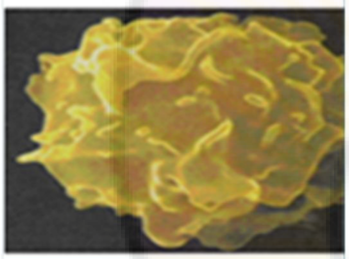
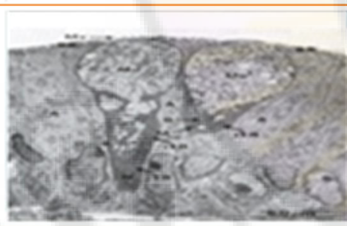
الشكل 3-6. ترسيم مبسّط يبين بعض أشكال خلايا حقيقات النوى. a. خلايا مكعبة طولها يساوي عرضها، b. خلايا مضلهة متعدّدة الوجوه، c. خلايا حرشفية مسطحة ورقيقة، d. خلايا قرصية، e. خلايا كروية، f. خلايا اسطوانية طولها أكبر من عرضها، g. خلايا ليفية، h. خلايا مغزلية، i. خلايا نجمية.

ويمكننا أن نتساءل؛ ماذا يمكن لبنية أو شكل (بروتين أو عضية أو خلية) أن تخبرنا عن الوظائف التي تقوم بها؟ ويجب أن لا ننسى العوامل المؤثرة في هذا المفهوم كالجينات والانتقاء الطبيعي أثناء التطور. فعلى سبيل المثال، تقوم الخلايا بتصنيع بروتينات بأشكال وهيئات مختلفة، فمنها بروتينات كروية أو ليفية الشكل أو على شكل حرف Y، هذه الأشكال المختلفة مصمّمة للقيام بوظائف نوعية. فعلى سبيل المثال، بنية وشكل بروتين الهيموغلوبين الموضحة في الشكل (3-7) هي بنية فراغية رباعية تستطيع حمل /4/ جزيئات أوكسيجين، بينما يبدو الهيموغلوبين في الخلايا المنجلية كمتماثر خطي بعد تحريره للأوكسجين، وهذا يؤثر في شكل الخلية ودورها الوظيفي، ويؤثر في الجسم بشكل كامل مسبباً فقر دم المنجلي. مثال آخر؛ تتمثل وظيفة النواة في حقيقيات النوى بحماية وتخزين الدنا بشكل آمن بعيداً عن بقية عضيات الخلية، لذا تشير بنيتها المحاطة بغلاف نووي (مكوّن من غشاء مضاعف) إلى الدور الوظيفي الذي تؤديه ويتوافق شكلها عادة مع شكل الخلية والوظيفة المنوطة بها، وهذا ينطبق على الأشكال التي تتخذها الخلايا للقيام بدورها على أكمل وجه. ويوضح الجدول /3-2/ بعض أنواع الخلايا والوظيفة التي تؤديها والشكل الذي تتخذه كي تؤدي وظيفتها.



الشكل 3-7. ترسيم مبسّط يوضح كيفية ارتباط شكل بروتين الهيموغلوبين ووظيفته بوظيفة الخلية. a. شكل الهيموغلوبين الطبيعي، b. شكل الهيموغلوبين في الخلية المنجلية، c. كرية حمراء منجلية، d. كرية حمراء طبيعية.

الجدول 2-3: يوضّح العلاقة بين شكل الخلية ووظيفتها

نوع الخلية	**شكل الخلية**	**الوظيفة**	
عصبونات	متطاولة ومتفرّعة	إرسال واستقبال الدفعات العصبية	
خلايا بشرة الجلد السطحية	مسطحة حرشفية	حماية وتغطية	
كريات الدم البيضاء	كروية الشكل، يتغيّر شكلها عند خروجها من الأوعية الدموية	بلعمة المواد الغريبة	
الخلايا الكأسية	تشبه الكأس، ضيّقة عند القاعدة ومتّسعة عند القمّة	إفراز المخاط	

وبعد هذه المقدّمة التي سلّطت الضوء على التنوع في أبعاد وأشكال الخلايا، سننتقل إلى الوسائل التي تمكّننا من دراسة الخلايا، ومن أهمّها المجاهر.

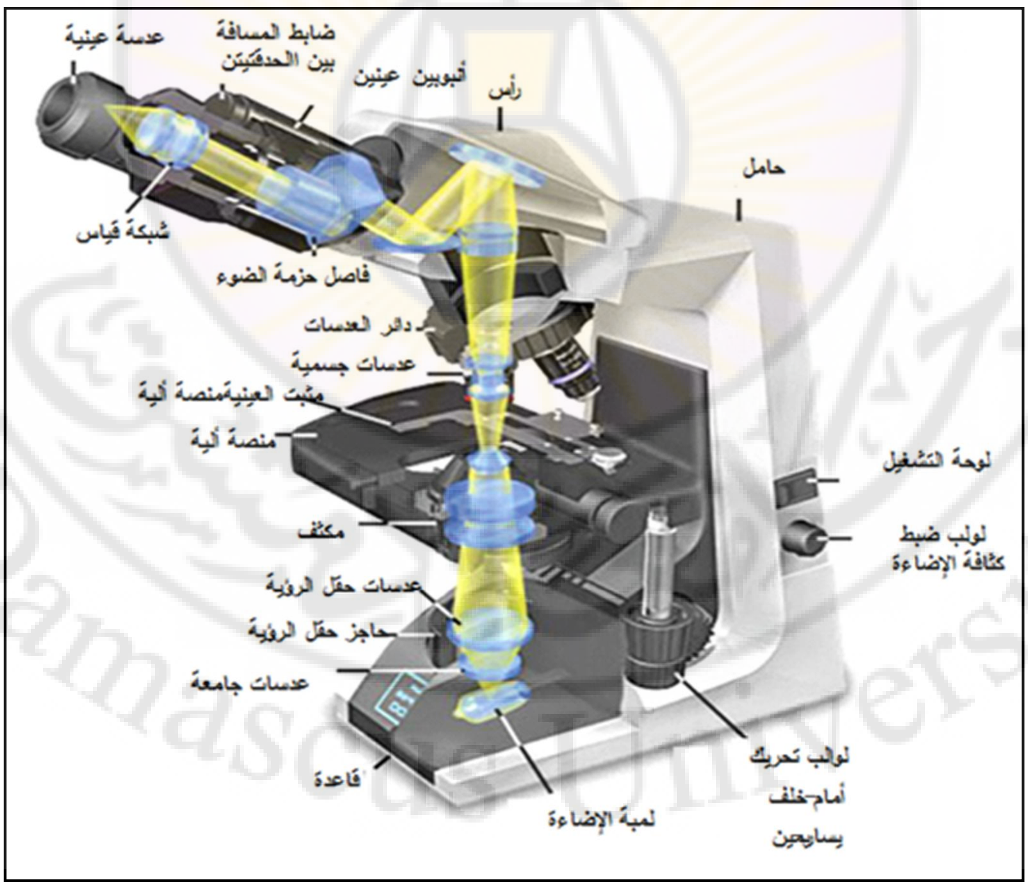
ثالثاً. أنواع المجاهر

I.III. المجهر الضوئي Light Microscope:

يعتمد المجهر الضوئي على تركيز الضوء على العيّنة الخلوية المراد فحصها وتفاعل حزمة الضوء مع المكوّنات الخلوية في العينة، فيسهل بذلك الكشف عن مكوّنات العينة. هذا بالإضافة إلى كونه أداة تكبير تعمل على مرحلتين؛ تقوم العدسة الجسمية بالتكبير الأولي، ثم تقوم العدسة العينية بتكبير الصورة الأولية مرة ثانية.

ويستخدم المجهر الضوئي لفحص اللطخات والشرائح الملونة بالملونات التقليدية والشرائح الملونة بتقنيات الكيمياء الخلوية والكيمياء الخلوية المناعية من أجل معرفة أنواع الخلايا والأنسجة في العينة بأبعادها الثنائية. ويتألف المجهر الضوئي من جزأَيْن (الشكل 3–8):

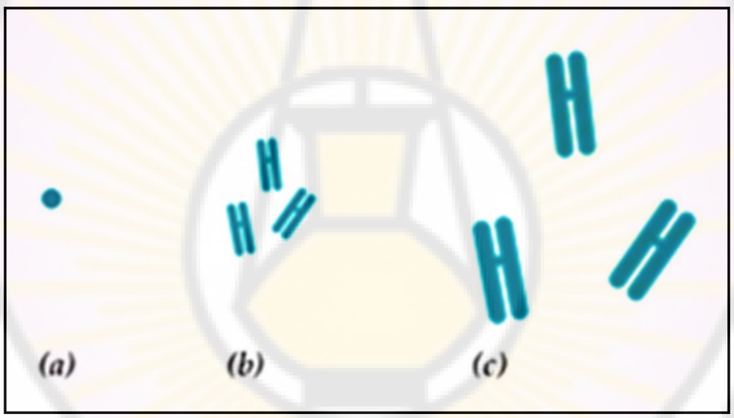
1. **جزء ميكانيكي:** مكوّن من قاعدة، حامل، ضوابط صغيرة وكبيرة، ولوحة متحركة، ومخروط حامل للعدسات، وأنبوبَيْ العدسات العينية.
2. **جزء بصري:** يحتوي على ثلاث مجموعات من العدسات، وهي المكثّف والعدسة الجسمية والعدسة العينية. يجمع المكثّف الضوء ويركّزه بحيث ينتج عنه مخروط من الضوء يضيء العينة المراد فحصها. وتقوم العدسات الجسمية بتكبير وإظهار الصورة المضيئة للشيء باتجاه العدسة العينية. تكبّر العدسة العينية أيضاً هذه الصورة وتبرزها إلى شبكية الشخص الفاحص أو على صفيحة تصويرية أو (للحصول على صورة رقمية) على الكشاف. ويمكن حساب التكبير الإجمالي من خلال حاصل ضرب القوة التكبيرية للعدسة الجسمية بالعدسة العينية.



الشكل 3–8. مخطّط ترسيمي يوضّح مكوّنات ومسار الضوء في المجهر الضوئي العادي.

القوّة التمييزية Resolving Power

للحصول على صورة مفصلة وواضحة بالمجهر يُعتَمد على عامل حاسم يدعى القوة التمييزية يمكن تعريفها كأصغر مسافة بين جُسَيْمين يمكن رؤيتهما كشيئين منفصلين. تبلغ القوة التمييزية في المجهر الضوئي /0.2/ ميكرون إذ تسمح هذه القوة بأخذ صورة جيدة مكبرة من /1000−1500/ مرة. بعبارة أخرى لا يمكن تمييز الأشياء الأصغر من /0.2/ ميكرون (مثل غشاء الخلية) بالمجهر الضوئي، كما لا تُمكن رؤية شيئين مثل جُسَيْمين حالّين منفصلين بعضهما عن بعض إذا كانت المسافة بينهما تقلّ عن /0.2/ ميكرون. وتعتمد جودة الصورة ووضوحها وغناها بالتفاصيل على القوة التمييزية للمجهر. لذا يكون للتكبير المجهري قيمة فقط إذا ترافق مع قوة تمييزية عالية. وبناءً على ذلك، يوجد فرق بين التكبير وبين القوة التمييزية، ويوضح الشكل 3−9 الفرق بينهما.



الشكل 3−9. الفرق بين التكبير والقوة التمييزية: عند فحص العينة (a) بالتكبير 100 فإنها تبدوعلى شكل قرص دائري أزرق اللون، إلا أنه عند استخدام تكبير 400 يتبين أن القرص الدائري الأزرق ما هو إلا عبارة عن ثلاثة أشكال على شكل حرف H، وهذا يعني أن القوة التمييزية والتكبير زادت في (b). وعند استخدام العدسة الزيتية ذات التكبير 1000 لوحظ زيادة في تكبير الشكل (b) فقط ولم يترافق ذلك بزيادة في القوة التمييزية كما هو مبين في (c).

II.III. المجهر متباين الطور Phase-contrast Microscope

يعتمد المجهر متباين الطور على تعديل طَوْر الموجة الضوئية أثناء مرورها في التراكيب البنيوية الخلوية وخارج الخلوية بحسب معاملات الانكسار المختلفة لهذه البنى، إذ تظهر التراكيب البنيوية بشكل داكن أو أكثر شحوباً. يتأخّر الضوء العابر لجزء سميك أو كثيف نسبياً من الخلية (كالنواة)، مما يزيح طور موجته بالنسبة للضوء العابر للمناطق المجاورة كالسيتوبلازما الأقل سماكة. فالمجهر متباين الطور يستفيد من الاختلافات بين موجتي ضوئين تلتقيان بشكل يرسم صورة متباينة لأجزاء الخلية. يُستخدم في المجهر متباين

الطور مجموعة من العدسات تنتج صوراً مرئية من أشياء شفافة كالعينات البيولوجية غير الملونة. لذا يستخدم لدراسة الخلايا الحية والمُستَنْبَتات الخلوية، وهو من الأدوات المهمة في جميع المخابر الخلوية والنسيجية (الشكل 3−10).

III.III. المجهر المستقطب :Polarizing Microscope

يسمح المجهر المستقْطِب بتميز البنى المكوّنة من جزيئات منتظمة للغاية. وعند عبور الضوء الطبيعي من خلال مرشح ضوئي مستقطب يخرج الضوء مذبذباً باتجاه واحد، إلا أنه عند فحص البنى النسيجية المكوّنة من جزيئات كبيرة عالية التوجه بين مرشحين مستقطبين فإن بنيتها المتتالية تقوم بتدوير محور الضوء المنبثق من المقطاب Polarizer وتظهر كبنى متوهجة في ساحة مجهرية مظلمة. يستخدم لفحص العينات الحاوية على جزيئات عالية التوجه (كالسيليلوز والكولاجين والنبيبات الدقيقة والخيوط الدقيقة).

IV.III. المجهر متحد البؤر Confocal Microscope

يكون العمق البؤري في المجهر الضوئي العادي طويلاً نسبياً، ولاسيّما عند استخدام العدسة الجسمية الصغيرة، وهذا يعني رؤية مساحة كبيرة من العينة في مركز البؤرة، بينما في المجهر متحد البؤر يمكن رؤية السطح المنبسط الدقيق من العينة في مركز البؤرة بعمق وذلك بسبب:

1. إضاءة العينة بحزمة ضوئية صغيرة جداً من أشعة الليزر (بينما في المجهر المتألّق حزمة ضوئية كبيرة تغمر العينة الخلوية بالكامل).
2. عبور الصورة الناتجة من العينة من خلال ثقب صغير، وبالنتيجة تنفصل الصورة الناشئة عن السطح المنبسط البؤري، وتُعرَض على المكشاف الذي يعمل على منع عبور التوهج عبر المركز، مما يسمح للمجهر متحد البؤر بإعطاء صور أكثر وضوحاً من الصور التي يمكن الحصول عليها بالمجهر المتألق.

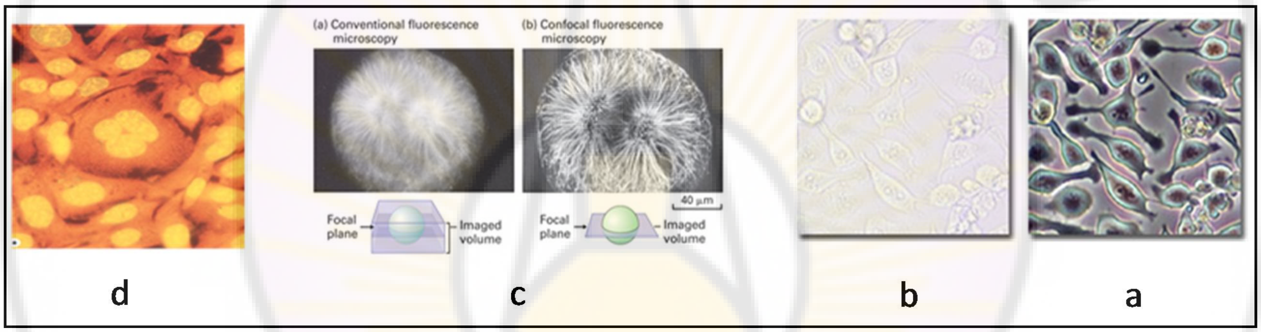
يوجد نوعان لهذا المجهر هما: المجهر الماسح والمجهر الدوار. ونظراً لصغر نقطة الإضاءة الليزرية يجب تحريك نقطة الإضاءة بالليزر فوق العينة مما يسمح برؤية مساحة أكبر من العينة. عادة ما تستخدم واسمات لرؤية العُضيّات أوالمعقّدات المراد فحصها في المقاطع الخلوية المثبتة (الشكل 3−10).

V.III . المجهر المتألق Fluorescence Microscope

تمتص بعض المواد التي تعرف بالمواد المتألقة الأشعة الضوئية بطول موجة معيّنة، ومن ثمّ تُصدِر الضوء بطول موجة أطول من تلك التي امتصّتها وتُعرَف هذه الظاهرة بالتألّق Fluorescence. ويعتمد مبدأ المجهر المتألّق على تلوين مكونات الخلية بالأصبغة المتألقة بدل الملونات العاديّة واستعمال بدل الضوء

العادي (الأبيض) شعاع ضوئي واحد بطول موجة الامتصاص للصباغ المتألّق المستعمل لتلوين العيّنة، وتظهر المواد متألقة بشكل متوهج أو ملون في أرضية داكنة.

وتستعمل عادةً مركبات متألقة (كالأصبغة المتألقة) لتلوين الجزيئات الكبيرة في الخلية. فمثلاً تتحد مادة الأكردين البرتقالي مع DNA وRNA وعند مشاهدتها بالمجهر المتألق يظهر معقّد DNA-أكردين البرتقالي بلون أصفر مخضرّ بينما معقّد RNA والأكردين البرتقالي بلون أحمر برتقالي، وبذلك يمكن معرفة مكان توضع الأحماض النووية في الخلية. كما يستخدم المجهر المتألق عند ربط المواد المتألقة (مثل الفلوروسين إيزوثيوسينات Fluoresceinisothiocyanete FITC) مع جزيئات (كالأضداد) ترتبط بشكل نوعي مع مكوّنات الأنسجة، ومن ثَمَّ تسمح بمعرفة وتحديد موضع هذه المكوّنات تحت المجهر المتألق (الشكل 3-10).

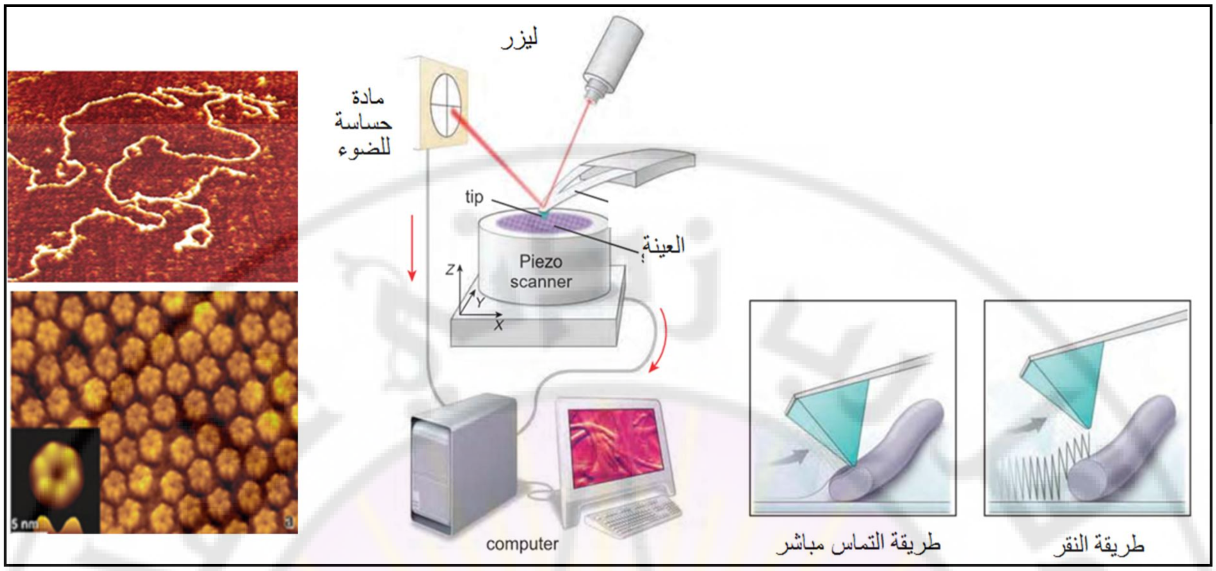


الشكل 3-10. صورة لخلايا غير ملوّنة بالمجهر المتباين الطور (a) والمجهر العادي (b). العمق البؤري في مجهر متحد البؤر لخلية مقارنة مع المجهر المتألق (c). صورة لخلايا ملوّنة بالأكردين البرتقالي بالمجهر المتألق – النواة باللون الأصفر والسيتوبلازما برتقالية (d).

VI.III . مجهر القوة الذرية Atomic Force Microscope

مجهر غير بصري يعمل بالطريقة نفسها التي تتحسّس فيها أنامل الأصابع جلد الوجه عند عدم وجود مرآة، ويعدّواحداً من أقوى الأدوات لدراسة السطح الطبوغرافي للعينة على المستوى الجزيئي والذري بقدرة تمييزية عالية. والمجهر مزود بمسبار حاد جداً يصل إلى حجم ذرة واحدة في رأس المسبار يستطيع إجراء مسح للعينة بخطوط متوازية على ثلاثة محاور x وy و z باستخدام حزمة ليزرية وتقنيات النانو (الشكل 3-11).

لا تحتاج العينات في هذا النوع من المجاهر إلى تثبيت أو أن توضع في حجرة خالية من الهواء كما هو الحال في المجهر الإلكتروني، فيمكن أن تكون العينة في الماء.



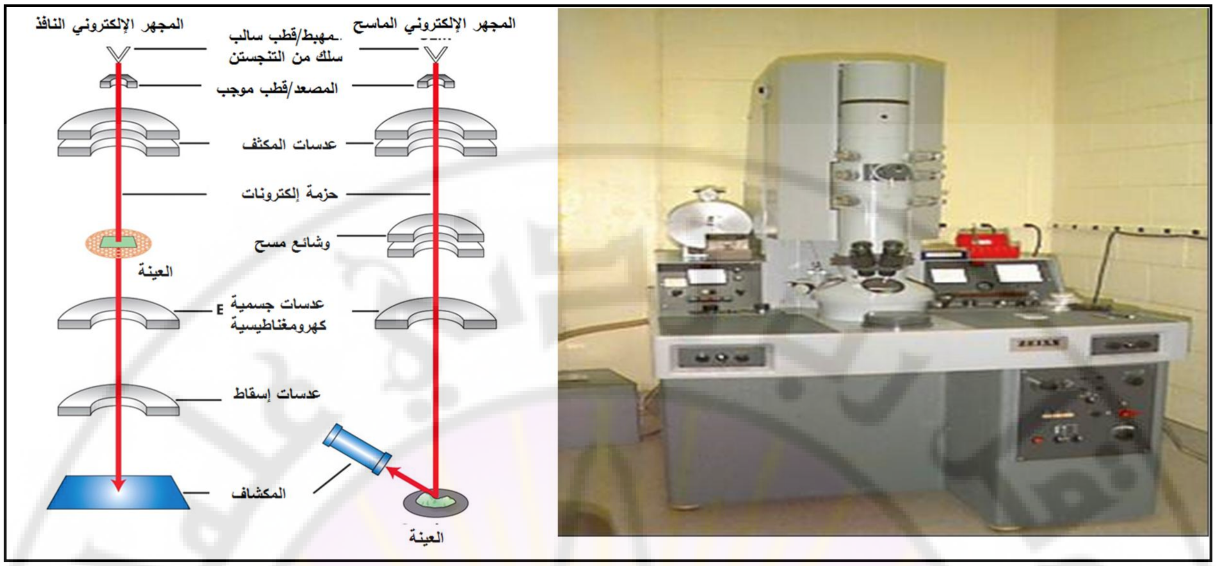
الشكل 3−11. يوضّح خيط الدنا (يسار أعلى) وبنية مسام الارتباط الفضوي (يسار أسفل)، وآلية مسح المسبار للعينة في المجهر القوة الذرية في وضعية التماس المباشر أو في وضعيّة النقر (يمين).

VII.III. المجهر الإلكتروني Electron Microscope

يعتمد المجهر الإلكتروني النافذ والماسح على تفاعلات الإلكترونات مع مكوّنات النسيج، إذ إنّ طول الموجة في الحزمة الإلكترونية أقصر من الحزم الضوئية، لذا تسمح بزيادة القدرة التمييزية بألف ضعف لتصل إلى /0.0002/ ميكرون (الشكل 3−12). وهنالك نوعان للمجهر الإلكتروني؛ النافذ والماسح.

VII.III .I. المجهر الإلكتروني النافذ Transmission Electron Microscope أو (TEM):

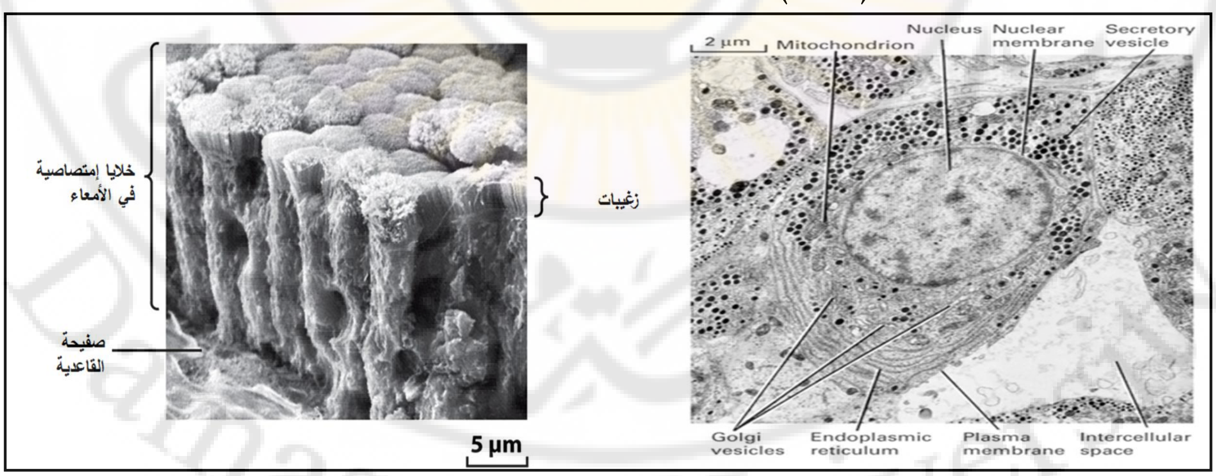
يسمح نظرياً بقوة تمييز عالية جداً تقدّر بـ/0.05/ نانوميتر. ومن الناحية العملية يمكن رؤية جميع التفاصيل الدقيقة جداً للعينة بأبعاد ثنائية كالعُضيّات والمعقّدات البنيوية في الخلية بقوة تمييزية تقدّر بـ 1−10 نانوميتر. تتفاعل بعض الإلكترونات مع المكوّنات الخلوية، وتكمل مسارها بينما تعبر الإلكترونات الأخرى العينة الخلوية بدون تفاعل إذ تصل معظم الإلكترونات إلى العدسات الجسمية مشكلة صورة مكبرة، ومن ثمّ تعبر إلى عدسات مكبرة أخرى. لا تستطيع عين الإنسان رؤية الإلكترونات لذا تعرض الصورة على شاشة متألقة، بحيث تبدو الصور رمادية اللون أي بيضاء وداكنة (الشكل 3−13).



الشكل 3–12. المجهر الإلكتروني (يمين)، ومكوّنات ومسار الضوء في المجهر الإلكتروني الماسح والنافذ (يسار).

III. VII .II. المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) Scanning Electron Microscope

يسمح المجهر الإلكتروني الماسح برؤية ثلاثية أبعاد كاذبة لأسطح الخلايا والأنسجة والأعضاء (الشكل 3–12). لا تعبر حزمة الإلكترونات من خلال العينة في هذا النوع من المجاهر، إذ تُغلَّف العينة بطبقة رقيقة من ذرات معدنية يصعب على الإلكترونات اختراقها، ومن ثمّ تتبعثر الإلكترونات وتنعكس لتظهر على الشاشة كصورة بيضاء وداكنة (رمادية).



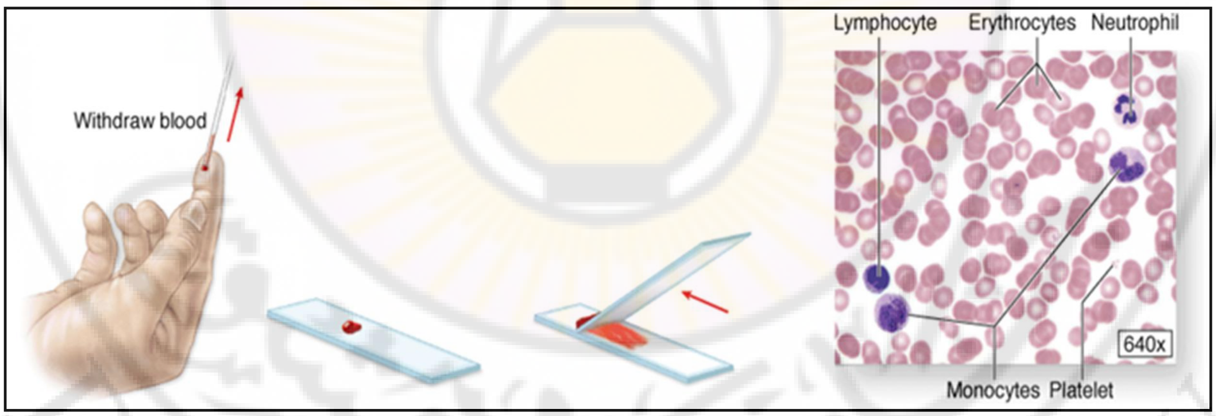
الشكل 3–13. خلية واحدة تبدو ثنائية الأبعاد بالمجهر الإلكتروني النافذ TEM (يمين). خلايا أسطوانية في ظهارة الأمعاء تبدو ثلاثية الأبعاد بالمجهر الإلكتروني الماسح SEM (يسار).

رابعاً. طرق أخرى لدراسة الخلايا

هناك العديد من الطرائق الأخرى لدراسة الخلايا لأهداف تعليمية وعلمية وسريرية تتجلى في دراسة الخلايا الحية أو المثبتة (الميّتة).

I.IV. اللطخات أو المسحات Smears

يمكن دراسة الخلايا الحية والمثبتة من خلال وضع العينة بين شريحة وساترة زجاجيتين، في وسطها الطبيعي أو في وسط قريب منه (مثل السائل الفيزيولوجي)، وذلك لتقويم بعض وظائفها مثل حركة الحيوانات المنوية أو قياس ضربات الأهداب الخلوية أو دراسة الانجذاب الكيمياوي في الخلايا المختلفة. وتُستخدم في هذه الدراسات ملونات حيوية تسمح بتقويم حيوية الخلايا مثل أزرق التريبان أو لإظهار بعض المكوّنات مثل الأحمر المعتدل الذي يُظهر فجوات البلعمية. وتستخدم هذه الطريقة أيضاً لفحص المكوّنات الخلوية للدم ونقي العظم وسائل الحبل الشوكي واللطخات المهبلية ولطخات عنق الرحم بعد تجفيفها وتثبيتها وتلوينها (الشكل 3-14).



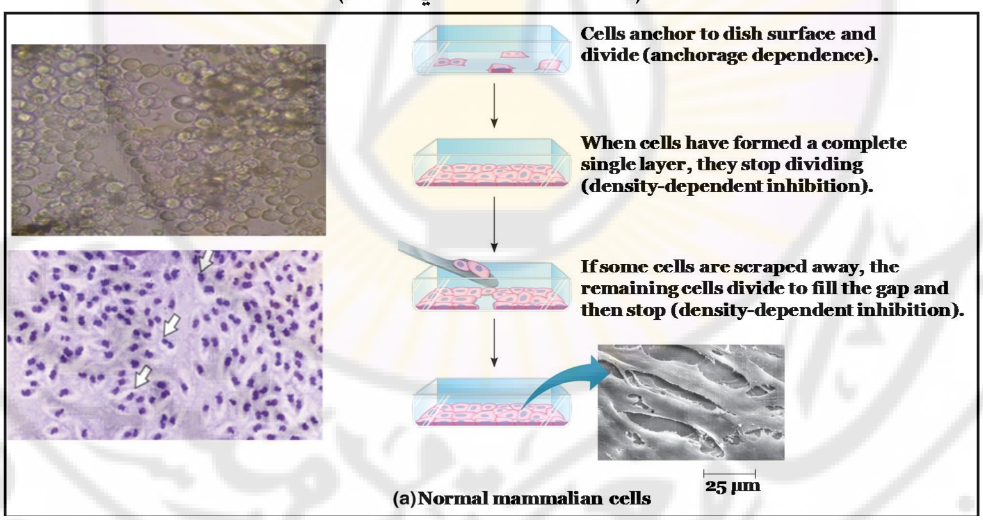
الشكل 3-14. ويبين طريقة تحضير اللطاخة الدموية، وتظهر في الشكل إلى اليمين الأشكال المختلفة لكريات الدم الحمراء (غير المنوّاة) والبيضاء (المنوّاة) في اللطاخة الدموية.

II.IV. الاستنبات الخلوية Cell Culture

يعتمد مبدؤها على المحافظة على حياة الخلايا والأنسجة ودراستها خارج الجسم من خلال استنبات الخلايا والأنسجة في محاليل مغذية معقّدة معروفة التركيب (أملاح أحماض الأمينية، فيتامينات)، ويضاف إليها

مكوّنات المصل أو عوامل نمو نوعية. وتُعدُّ بديلاً عن إجراء التجارب على الحيوانات، وذلك عن طريق تحضير مُستَنْبَتات خلوية في أنابيب الاختبار *in vitro*.

وعند تحضير مُستَنْبَتات خلوية من الأنسجة والأعضاء يجب فصل الخلايا في البداية بعضها عن بعض إما بطريقة ميكانيكية وإمّا عن طريق المعالجة بالإنزيمات، وخاصّةً البروتيازات Proteases التي تدرّك وتخرّب البروتينات المسؤولة عن التصاق الخلايا بعضها مع بعض أو التصاقها على سطوح غرف الاستنبات. تُستنبت الخلايا بعد عزلها بشكل معلق أو يتم نشرها على طبق بتري أو شريحة زجاجية إذ تلتصق الخلايا. وتدعى المُستَنْبَتات الخلوية المعزولة بهذه الطريقة بالمُستَنْبَتات الخلوية الأولية Primary Cell Culture. من جهةٍ أخرى، وعند عزل الخلايا من نسج سرطانية واستنباتها بهذه الطريقة عندئذٍ يمكن للخلايا أن تبقى في المُستَنْبَتات لفترات طويلة وفي شروطٍ محدّدة يمكن أن تشكّل خطّاً خلويّاً دائماً Permanent Cell Line (الشكل 3-15). وتتجلى أهمية المُستَنْبَتات الخلوية في: 1- دراسة تأثير جزيئات مفردة في نوع معين من الخلايا، 2- مراقبة سلوك الخلايا الحية (الانقسام الخيطي، والموت الخلوي المبرمج، والتمايز)، 3- دراسة تأثير الأدوية والفيروسيات والطفيليات على خلايا معينة، 4- دراسة الخلايا الجذعية والحصول على خلايا متمايزة من الخلايا الجذعية. (انظر الفصل الثاني عشر).

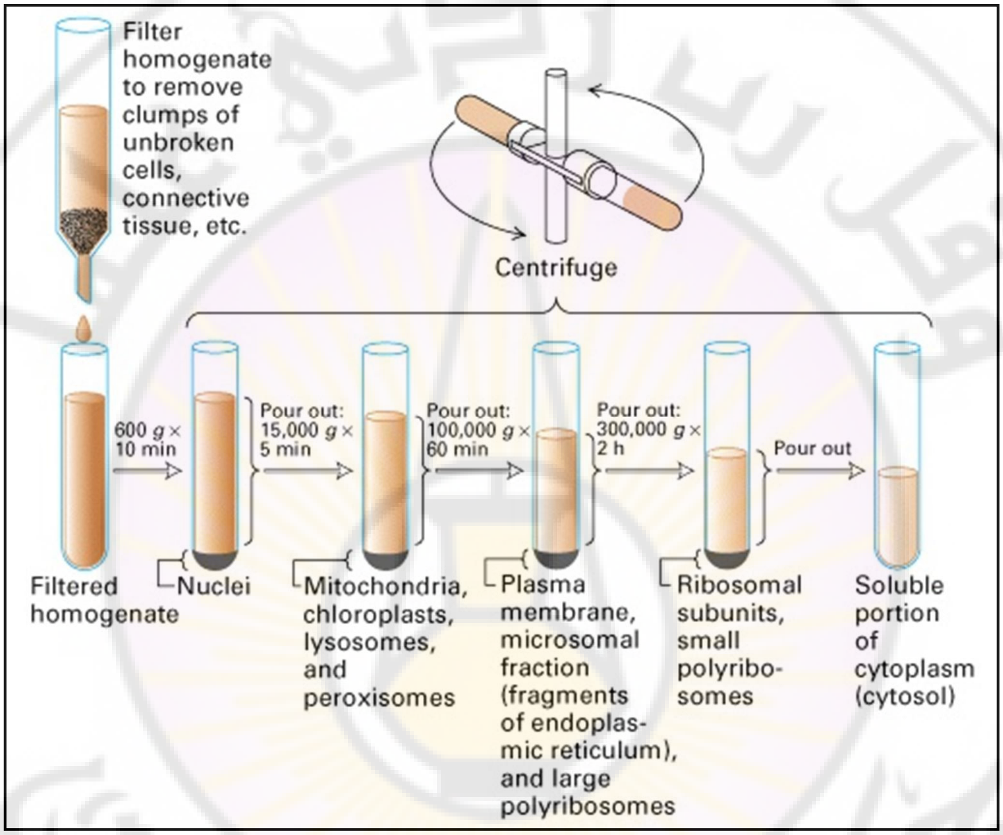


الشكل 3-15. ترسيم يبين كيفية نمو الخلايا في المستنبتات الخلوية (ضمن زجاجات أوعلى شرائح خاصة).

III.IV. تجزئة الخلية بالتثفيل التفاضلي Cell Fractionation by Differential Centrifugation

يمكن عزل مكوّنات الخلايا والأنسجة بواسطة تقنية تجزئة الخلية، وهي عملية فيزيائية يتم فيها استخدام قوة نابذة لعزل العُضيّات والمكوّنات الأخرى للخلية وفقاً لسرعة وزمن التثفيل ولمعامل التثفيل لكل عضية، الذي يعتمد على حجمها وشكلها وعلى كثافة ولزوجة الوسط الموجودة فيه. تترسّب نحو السرعات المنخفضة

والأزمنة القليلة العضيّات الضخمة في حجمها والمرتفعة في كثافتها مثل النواة. ومع تزايد سرعة التثفيل وزمنه تترسّب العضيّات الأصغر حجماً والأقلّ كثافةً. ويمكن فحص وتحليل نقاوة العُضيّات الناتجة بالمجهر الإلكتروني ودراسة تركيبها الكيميائي ووظائفها (الشكل 3−16).



الشكل 3−16.يبين مراحل فصل العُضيّات الخلوية بطريقة بالتثفيل التفاضلي باستخدام سرعات دوران مختلفة للحصول على رواسب فيها عضيات متباينة الوزن والحجم بناء على معامل التثفيل الخاص بكل من العُضيّات. أول ما يترسّب من العُضيّات بالسرعات الضعيفة (600Xg) هو النواة على اعتبارها أكبر حجماً وأكثر كثافة، تليها المتقدّرات والصانعات ومن ثم الأغشية الخلوية ومن ثمّ الريبوزومات لتبقى في السائل الطافي بعد التثفيل بسرعة (300,000Xg) السيتوبلازما الخلوية مع ما تحويه من عناصر منحلّة فيها.

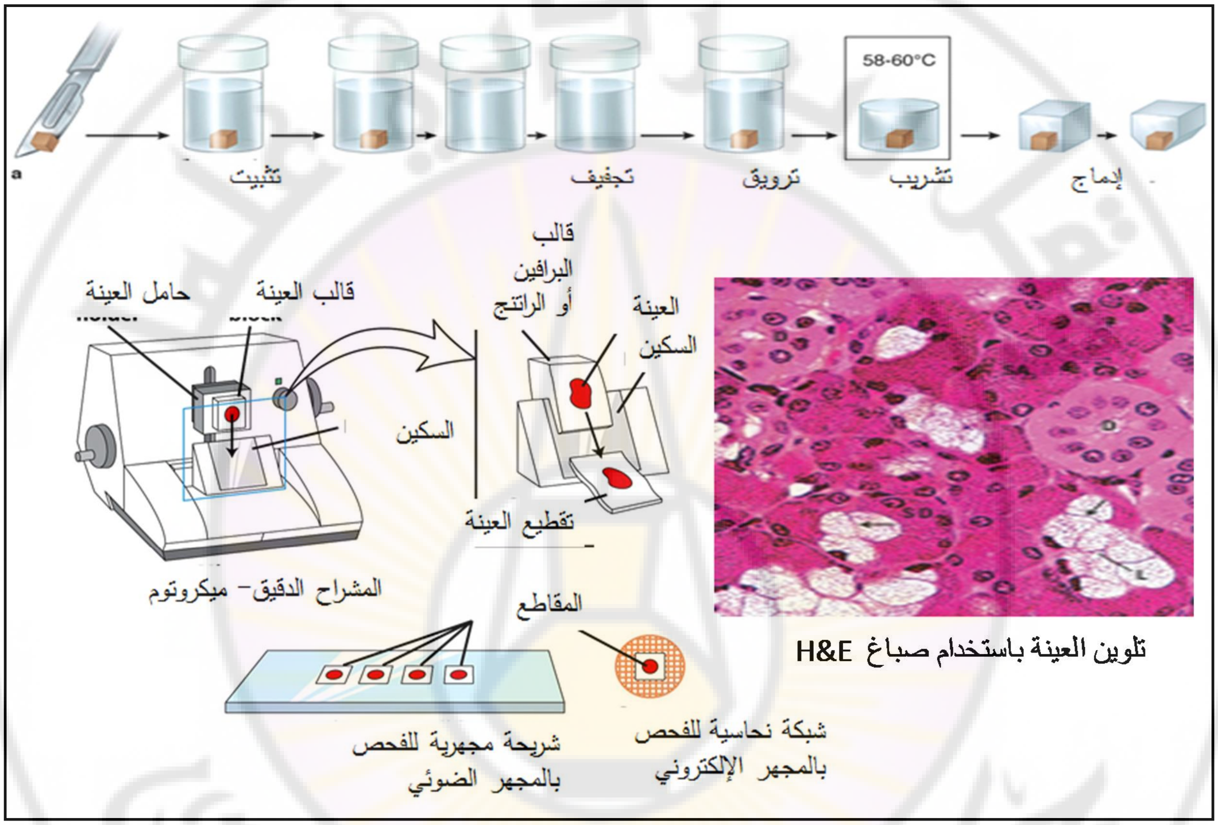
IV.IV. تقنية تحضير المقاطع الخلوية والنسيجية

تقتضي هذه الطرائق قطع العينة إلى مقاطع رقيقة جدًّا، وتشمل عدة خطوات موضحة في الشكل 3−17 هي:

1. **التثبيت Fixation:**ويهدف لتجنب هضم أنسجة العينة بإنزيمات التحلل الذاتي أو بواسطة الجراثيم والمحافظة على التركيب الجزيئي والبنيوي للخلايا. توجد طريقتان لتثبيت العينات الخلوية: التثبيت الكيميائي إذ توضع العينات في مثبات (فورمالين أو كحول أو حمض الخل) وهي محاليل ذات ارتباط تصالبي مع المكوّنات الكيميائية في الخلية. أما عند استخدام المجهر الإلكتروني فتثبت العينات بمحلول الغلوتر ألدهيد وبرابع أوكسيد الأوزميوم.
2. **التجفيف Dehydrationوالترويق** (جعلها شفافة): ويستخدم لاستخراج الماء من العينات النسيجية وذلك من خلال التمرير المتتالي للعينات في سلسلة متدرجة من خليط الإيثانول والماء (عادة تبدأ من /70%/ إلى /100%/ إيثانول). يستبدل بعدها الإيثانول بمذيب قابل للامتزاج مع وسط الإدماج. وتصبح العينات النسيجية شفافة (رائقة) حالما يتم وضعها في المذيب.
3. **الإدماج Embedding:** بعد تشرّب العينة للمذيب توضع في البرافين المذاب في فرن درجة حرارته /52- 60/ مْ. تؤدّي حرارة الفرن دوراً في تبخر المذيب، وبذلك تمتلئ الفراغات النسيجية بالبرافين، ثم تُخرج العينات من الفرن ليتصلب البرافين. أما عينات المجهر الإلكتروني فإنها تُدمج بالراتنج البلاستيكي الذي يعطي نتائج أفضل بكثير من الإدماج بالبرافين ولا يسبب تشوهات في الخلايا.
4. **التقطيع Sectioning:**تُقطع القوالب البرافينية المحتوية على العينة بواسطة مِقطاع مجهري Microtome يحتوي على شفرة فولاذية للقوالب البرافينية بسماكة 5 ميكرون أوشفرة زجاجية أو ألماسية للحصول على مقاطع بسماكة /100/ نانوميتر لقوالب الراتنج الخاصة بالمجهر الإلكتروني.
5. **التلوين Staining:** إنّمعظم الصبغات هي مركبات حمضية أو أساسية تميل لتشكيل روابط كهربائية ساكنة مع الجذور الكيميائية القابلة للتشرّد في الخلايا. تدعى المكوّنات الخلوية التي تتلون بسهولة بالصبغات الأساسية بالمكوّنات المحبة للأساس (قاعدية التلون) Basophilic بينما تدعى المكوّنات النسيجية التي تتلون بالصبغات الحمضية بالمكوّنات المحبة للحمض Acidophilic(حامضية التلون). ويعد ملون الهيماتوكسلين والأيوزين(H&E) Hematoxylin and Eosin من أكثر الصبغات شيوعاً. يلون الهيماتوكسلين نواة الخلية والبنى الحمضية (الأجزاء الغنية بـ RNA) باللون الأزرق بالمقابل يلون الإيوزين سيتوبلازما الخلية والكولاجين باللون الوردي (الشكل 3-17).

وهناك طرائق تثبيت فيزيائية تعتمد على التجميد في الثلاجة أو السائل الآزوتي، إذ نحصل على عينة صلبة (مجمّدة) جاهزة للتقطيع بواسطة مِقطاع جليدي يدعى كريوستات Cryostat مصمم لتقطيع الأنسجة المجمدة. وعادة ما تُستخدم طريقة تجميد العينات النسيجية في المستشفيات لدراسة العينات أثناء العمليات الجراحية لكونها تسمح بتحضير سريع للمقاطع النسيجية دون المرور بعملية الإدماج التي ذكرت سابقاً. يعدّ

تجميد العينات طريقة فعالة في الدراسات الكيميائية الخلوية للإنزيمات الحساسة أو للجزيئات الصغيرة لكون التجميد لا يبطل فعالية معظم الإنزيمات بخلاف التثبيت، ونظراً لذوبان الشحوم في المذيبات كالزايلين Xylene في المقاطع البرافينية، فإن استخدام المقاطع المجمدة أفضل في دراسة الأنسجة الحاوية على الشحوم.

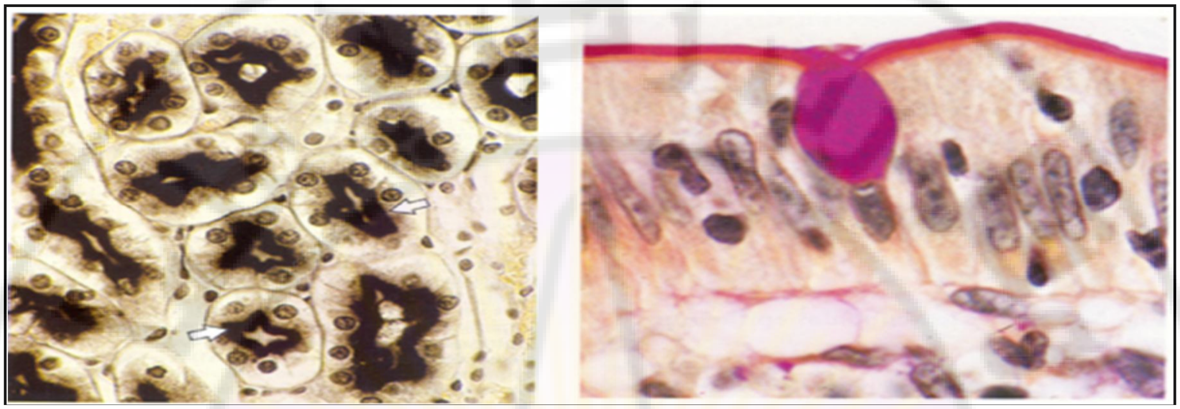


الشكل 3–17. مخطّط ترسيمي يبيّن كيفية تحضير مقاطع خلوية ونسيجية وتلوينها بغية فحصها بالمجهر الضوئي.

V.IV. تقنية الكيمياء الخلوية Cytochemistry:

يستخدم مصطلح الكيمياء الخلوية للإشارة إلى طرائق تحديد أو معرفة مكان توضّع المواد في الخلايا من خلال تفاعلات كيميائية معينة أو نتيجة تفاعلات الانجذاب الشديدة بين الجزيئات، إذ ينتج عن ذلك مركبات ملونة غير منحلة أو مركبات كثيفة تساعد في تحديد موضع مواد معينة بالمجهر الإلكتروني أو حتى المجهر الضوئي (الشكل 3–18). فمثلاً، يمكن كشف الإنزيمات في أماكنها ضمن الخلية من خلال قدرتها على التفاعل مع ركائز نوعية تعطي مركباً ملوناً غير منحل يترسب فوق الأماكن التي تحتوي على الإنزيم في العُضيّات، وتمكن رؤية ذلك بالمجهر الضوئي أو الإلكتروني. فمثلاً، يمكن الكشف عن إنزيم الفوسفاتاز

باستخدام فوسفات الرصاص أوكبريتات الرصاص كمادة تتفاعل مع الفوسفاتاز الحمضي Phosphatase في الجُسَيْمات الحالّة.



الشكل 3−18. يبين تلون المخاط بصبغة PAS في خلية كأسية (يمين)، وتلون إنزيم الفوسفاتاز في خلايا نبيبات الكلية (يسار).

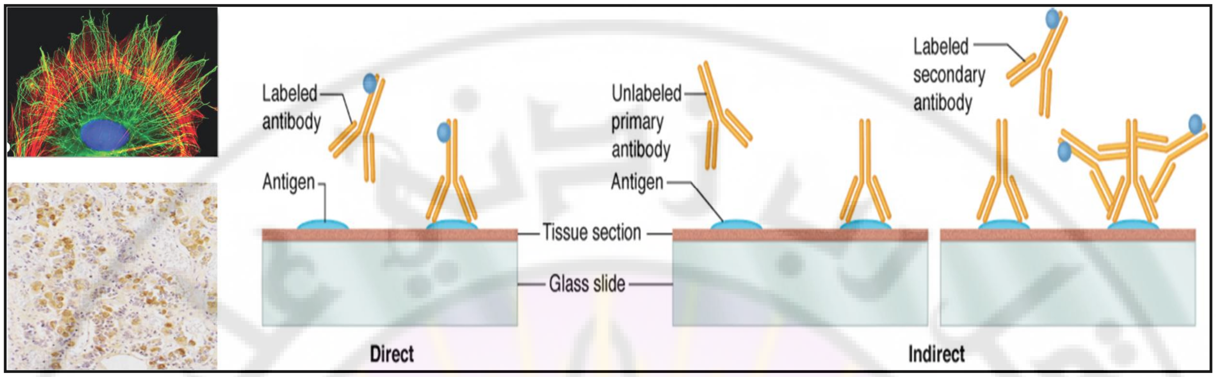
VI.IV. تقنية الكيمياء الخلوية المناعيّة Immunocytochemistry أو (IHC):

تعتمد هذه التقنية على التفاعل بين المستضد Antigens والضد Antibody، وتُعدُّ من أكثر التفاعلات النوعية بين الجزيئات، ولهذا السبب أصبحت تقنيات الأضداد الموسومة ذات أهمية بالغة في معرفة أماكن توضّع العديد من البروتينات. يجب توفر ضد للبروتين المراد الكشف عنه لإجراء الكيمياء المناعية الخلوية، ولتحقيق ذلك يجب عزل البروتين وتنقيته بتقنيات بيوكيميائية قبل إنتاج الأضداد. وتجرى هذه التقنية بطريقتين:

<u>الكيمياء الخلوية المناعية المباشرة</u>: يوسم الضد (وحيد أومتعدد النسيلة) بواسم مناسب، ويُحضَن المقطع النسيجي بالضد الموسوم لبعض الوقت ليتفاعل ويرتبط الضد الموسوم مع بروتين X . يفحص المقطع مجهرياً لمعرفة مكان توضع بروتين X وخواصه (الشكل 3−19).

<u>الكيمياء الخلوية المناعية غير المباشرة</u>: أكثر حساسية، وتتطلب استخدام ضدين وخطوات أخرى. فبدلاً من وسم الضد (الأولي) النوعي لبروتين X يوسم ضد ثانوي منتج من حيوان مختلف ضد صنف الغلوبولين

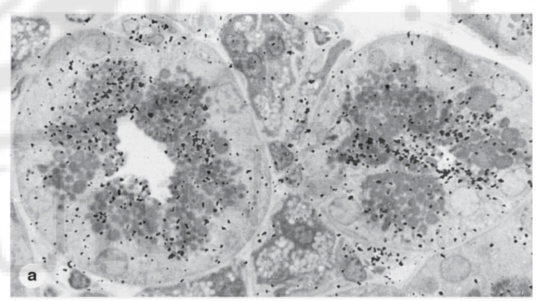
المناعي الذي ينتمي إليه الضد الأولي (الشكل 3–19). وتستخدم تقنية IHC في المُستَنْبَتات الخلوية أو الشرائح الخلوية وتُدرَس بالمجهر الضوئي أو لدراسة المقاطع النسيجية بالمجهر الإلكتروني النافذ.



الشكل 3–19. تقوم الكيمياء المناعية الخلوية المباشرة Direct بارتباط ضد موسوم بالمستضد على سطح أو داخل الخلايا، بينما تقوم غير المباشرة Indirect بارتباط ضد أولي غير موسوم بالمستضد يليه ارتباط ضد ثانوي موسوم بالضد الأولي (يمين). تلوّن الأكتين باللون الأحمر بتقنية IHC بضد موسوم بمادة متألقة والنبيبات الدقيقة باللون الأخضر بأضداد موسومة بمادة متألقة (يسار أعلى). غدة نخامية تظهر فيها الخلايا المفرزة لهرمون الإباضة LH باستخدام أضداد موسومة لهرمون الإباضة (يسار أسفل).

VII.IV. تقنية التصوير الإشعاعي الذاتي Autoradiography

تجمع هذه الطريقة بين الكيمياء النسيجية وبين استخدام العناصر المشعة، إذ يمكن كشفها وتحديدها لتحديدأماكن تموضع الجزيئات الكبيرة المخلَّقة حديثاً مثل الدنا والرنا والبروتينات وعديدات السكاكر. فمثلاً، تحقن عدة حيوانات بأحماض أمينية موسومة بنظائر مشعة ثم تؤخذ عينات بفترات زمنية مختلفة بعد الحقن. يكشف عن النظير المشع بمستحلب حاوٍ على بللورات الفضة البروميدية التي تعمل ككواشف مجهرية للعنصر المشع. تُختَزل بللورات الفضة البروميدية بواسطة المشع إلى حبيبات سوداء صغيرة من الفضة المعدنية تترسّب في مكان وجود النظير المشع (الشكل3–20).

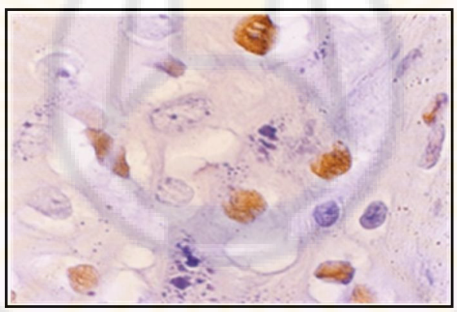


الشكل 3–20. صورة لخلايا الغدة اللعابية ملونة بتقنية التصوير الشعاعي الذاتي من فأرة محقونة بسكر الفوكوز المشع 3H-fucoseقبل تثبيت النسيج بـ 8 ساعات. يقترن الفوكوز المشع مع قليل السكاريد ويكشف عنه بمستحلب حاوي على أملاح الفضة. تشير ذرات الفضة السوداء فوق الحبيبات الإفرازية واللمعة إلى أماكن البروتينات السكرية.

VIII.IV. تقنيات التهجين Hybridization Techniques

التهجين هوعبارة عن ارتباط بين سلسلتين مفردتين من الأحماض النووية (DNA مع DNA أوRNA مع RNA أوDNA مع RNA)، التي يتعرف بعضها بعضاً في حال كونها سلاسل متممة من إذ التتاليات النكليوتيدية. وتستخدم هذه التقنيات للكشف عن أماكن تموضع تسلسلات معينة من نيكلوتيدات الرنا المرسال والدنا من خلال استخدام مسابر من نكليوتيدات موسومة للكشف عن التسلسلات المتممة لها في الخلايا أو في الأنسجة لدراسة التعبير الجيني من خلال معرفة الخلايا المحتوية على mRNA (التي تم فيها انتساخ الجين المطابق له) وتحديد مكان جين ما في صِبغي معين وتحديد فيما إذا كانت الخلية تحتوي على تسلسل نوعي لـ DNA (جين أو جزء من جين).

يمكن إجراء التقنية على الأحماض النووية المحضّرة من النسج والخلايا كما هو الحال في تبصيم نورثن وسورثن Northern & Southern Blotting أو مباشرة على الخلايا والمقاطع الخلوية، وعندئذ يدعى بالتهجين في الموقع In situ Hybridization (ISH) (الشكل 3−21).

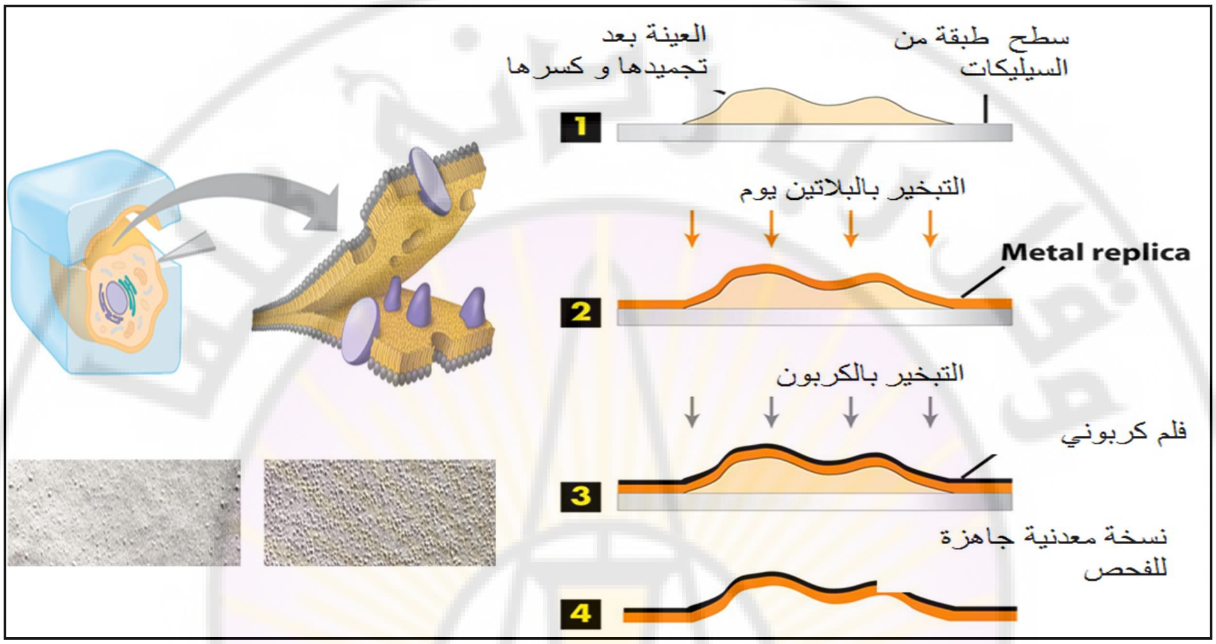


الشكل 3−21. خلايا ملونة بالتهجين في الموقع ISH. مقطع نسيجي في ثألول تناسلي فيه العديد من الخلايا الظهارية الحاوية على الفيروس الورمي الحليمي البشري (HPV). تم تحضين المقطع النسيجي بمحلول يحتوي مسبار DNA الموسوم. ويشير اللون البني إلى الخلايا الحاوية على الفيروس الورمي الحليمي.

IX.IV. تقنية الكسر التجميدي Freeze Fracture Technique

تسمح هذه التقنية بدراسة الأغشية الخلوية والمسامات وفحصها بالمجهر الإلكتروني دون الحاجة إلى تثبيت أو إدماج. وتجري هذه الطريقة بالتجميد السريع، ومن ثمّ يتم كسر العينة على طول خطوط رقيقة وتُترك العينة في مفرغةVacuum للغازات لكي يتبخر الماء من السطح المكشوف. يغطى السطح المكشوف بطبقة رقيقة جداً من عناصر ثقيلة مثل الكربون أوالبلاتين للحصول على تباين مناسب. تزال العينة تاركة نسخة

طبق الأصل عن السطح المكشوف، ثم تفحص النسخة المعدنية بالمجهر الإلكتروني الماسح SEM أو النافذ TEM (الشكل 3–22).

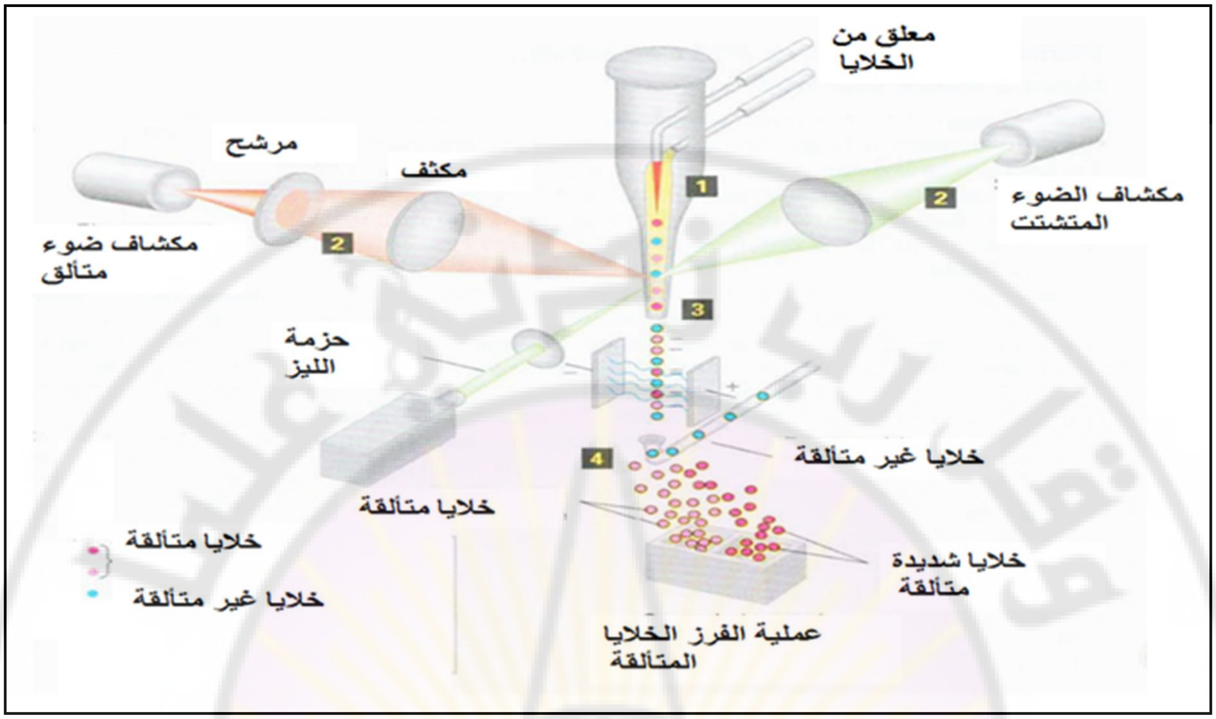


الشكل 3–22. يبين مراحل تقنية الكسر التجميدي لغشاء الخلية ويبين الوجه السيتوبلازمي والخارجي لغشاء الخلية.

X.IV. تقنية التدفّق (الجَرَيان) الخلوي Flow Cytometry

تتطلّب هذه التقنية تسليط أشعة ليزر على مجموعة معينة معزولة من الخلايا. إذ يمر الليزر عبر المجموعة، ويقاس نفوذه أو ارتداده بواسطة مكشافDetector. وعادة ما تستخدم خلايا موجودة في معلق خلوي (الدم المحيطي، أو نقي العظم، أو سوائل الجسم، أو معلّق لخلايا الأنسجة)، إذ تمر الخلايا في رتل واحد حتى الوصول إلى نقطة القياس في الجهاز، ويتم تسليط الضوء الليزري عليها مما ينتج عنه تشتت وتألق الضوء حسب صفات الخلية (الشكل 3–23). ويمكن من خلال هذه التقنية:

1. تحديد خصائص الخلايا وحجمها ودرجة تحببها وأنواعها باستخدام أضداد نوعية وفصل وفرز الخلايا بعضها عن بعض مثل الخلايا اللمفاوية بأنواعها المختلفة وقياس النشاط الإنزيمي داخلها.
2. قياس التبدل في خصائص الخلية من خلال قياس محتوى الخلية من الـ DNA وتحديد طور الدورة الخلوية.



الشكل 3-23. مخطّط ترسيمي لتقنية فرز الخلايا بالجريان الخلوي عن طريق جهاز يعمل على أشعة الليزر لفرز الخلايا وتصنيفها.

خامساً. مكوّنات الخلية Cell Components

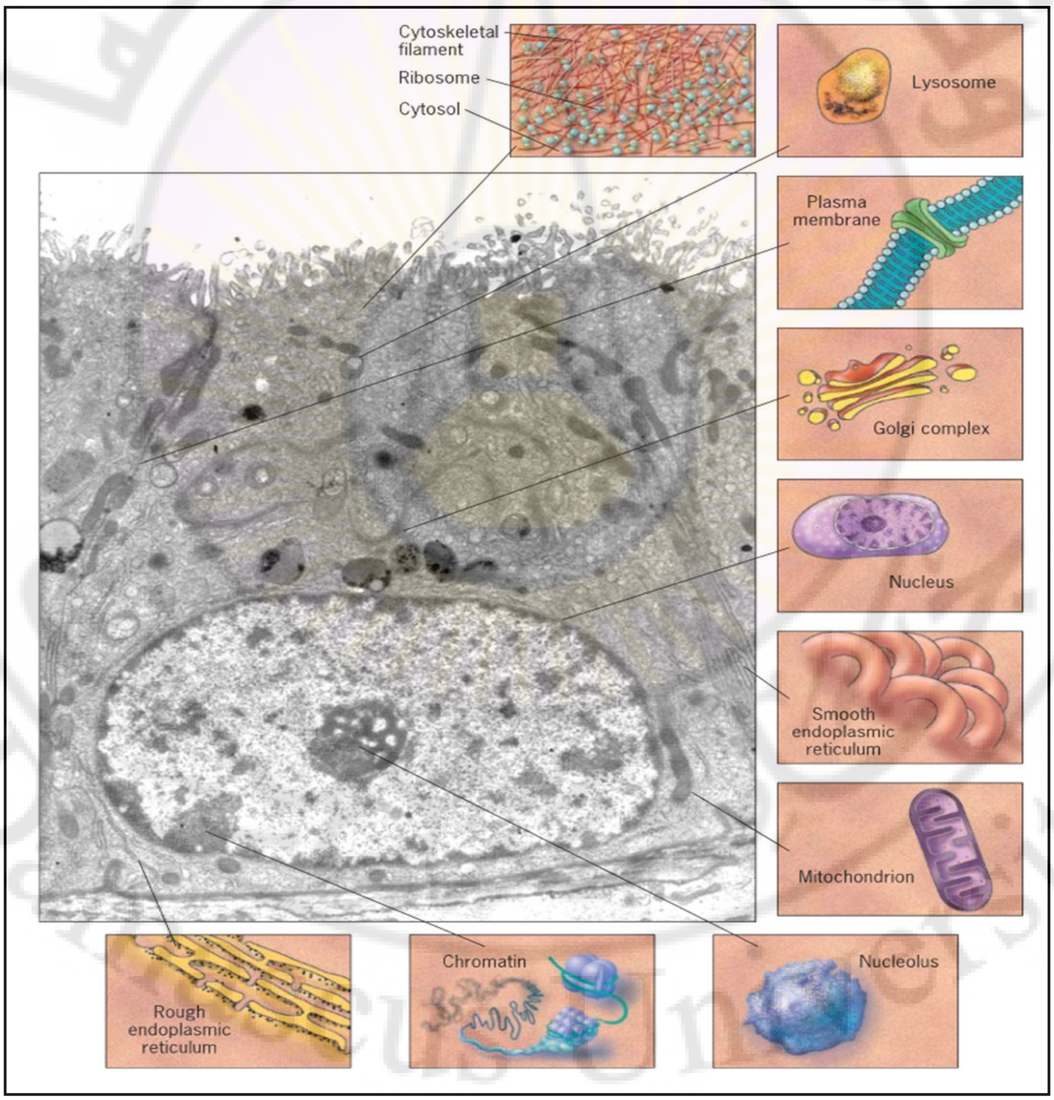
تتكون الخلية من جزأين رئيسين: سيتوبلازما (هيولى) Cytoplasm ونواة Nucleus (الشكل 3-24). ولن نخوض في هذا الفصل في بنية وأهمية النواة إذْ أُفرِد لذلك فصل كامل (انظر الفصل الرابع)، بينما سنفصّل في محتويات السيتوبلازما، وهي:

1. مكوّن سائل يدعى العصارة الخلوية Cytosol تحتوي على بنًى نشطة استقلابياً تدعى العُضيّات Organelles. قد تكون هذه العُضيّات غشائية (كالمتقدّرات) أو غير غشائية مكوّنة من معقّدات بروتينية (الريبوزومات والجُسَيْمات المفكّكة للبروتينات).
2. مكوّنات الهيكل الخلوي Cytoskeleton تُشرف على شكل وحركة خلايا حقيقيات النوى (انظر الفصل السادس).
3. مشتملات Inclusions (متضمّنات)، وهي بنى سيتوبلازمية صغيرة تمثل عموماً ترسبات سكرية ودسمة وأصبغة.

ولن نخوض هنا في تفاصيل نواة الخلية والغشاء والهيكل الخلويين إذ أفردت لذلك ثلاثة فصول مستقلّة نظراً لأهميتها (انظر الفصول الرابع والخامس والسادس)

.I.V العصارة الخلوية Cytosol

سائل شبه هلامي (أو نصف سائل Semifluid) توجد فيه جميع مكوّنات الخلية من عضيات ومعقّدات وتجري ضمنه أهم العمليات الضرورية للخلية، مثل تحلل الغلوكوز من أجل تزويد الخلية بالطاقة وتصنيع البروتينات في الريبوزومات. علاوة على ذلك، ينتشر في العصارة الخلوية الأوكسجين وثاني أوكسيد الكربون والأيّونات والمواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض والمواد الاستقلابية والفضلات إمّا بشكل حر وإمّا بشكل مرتبط مع البروتينات الداخلة والخارجة من العُضيّات التي تستخدمها أو تنتجها.



الشكل 3–24. يوضح المكوّنات الأساسية لخلية حيوانية كما تبدو بالمجهر الإلكتروني بالإضافة إلى رسوم تخطيطية تبيّن كلاً من تلك المكوّنات.

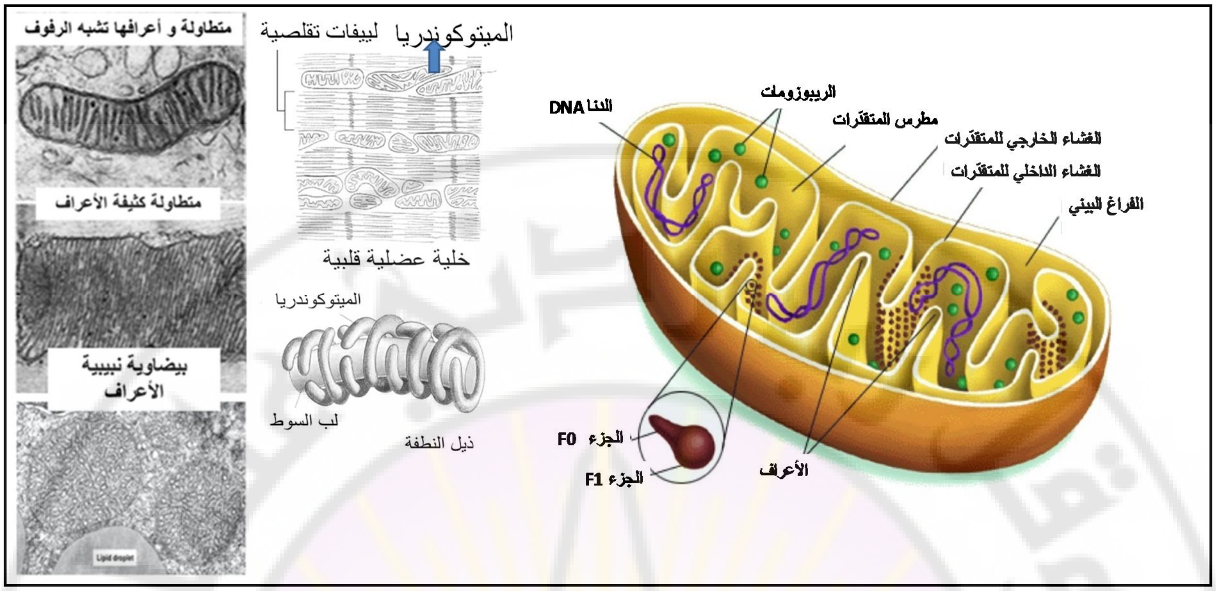
II.V. العُضيّات السيتوبلازمية Cytoplasmic Organelles

I.II.V. المتقدّرات (الميتوكوندريا) Mitochondria

عضيات غشائية متطاولة قطرها/0.5–1/ ميكروناً، وطولها عشر أضعاف قطرها (الشكل 3–25)، وذات ديناميكية عالية، أي إنّها تتحرك ضمن السيتوبلازما على طول النبيبات الدقيقة بشكل دائم ويتغير شكلها بسرعة. يختلف عدد المتقدّرات حسب نوع الخلية ونشاطها الاستقلابي، إذ يرتبط عددها عادةً باحتياجات الخلية من الطاقة. فالخلايا ذات النشاط الاستقلابي المرتفع (مثل خلايا العضلة القلبية والكبدية) غنية جداً بالمتقدّرا، إذ يصل إلى الآلاف، بينما يقتصر في الخلايا ذات النشاط الاستقلابي المنخفض على القليل من المتقدّرات أو قد لا تحتويها كما هو الحال في الكريات الحمر والخلايا الكيراتينية السطحية من الجلد. تتجمّع المتقدّرات في المناطق السيتوبلازمية الأكثر استعمالاً للطاقة، فمثلاً توجد في الجزء القاعدي لخلايا النبيبات الكلوية أو تلتفّ حول قاعدة السوط في الحيوانات المنوية أو بين اللييفات العضلية في الخلايا العضلية للقلب (الشكل 3–25).

تبدو المتقدّرات بأشكال مختلفة في الخلايا المختلفة، فقد تكون عصوية كخلايا النبيبات الكلوية أو بيضاوية وذات أعراف نبيبة (الشكل 3–25). تبدو بالمجهر الضوئي كعضيات عديدة مفصولة عن بعضها البعض ذات تلون أيوزيني (حامضي)، بينما تظهر بالمجهر الإلكتروني النافذ محتويةً على غشاءَيْن (كل منهما من نفس طبيعة الغشاء السيتوبلازما) منفصلين بعضهما عن بعض تماماً ويشكّلان حجرتين: داخلية تدعى المطرس (أو اللحمة)Matrix، وخارجية تدعى الفراغ البيني (بين الغشاءَيْن) Intermembrane Space وعادة ما تكون هذه الحجرة ضيّقة.تتضاعف المتيوكوندريا بالانقسام الانشطاري عن طريق تَشكُّل حاجز عرضي في منتصف المتقدّرات وتكثر هذه الحال أثناء انقسام الخلية. وعندما تصبح المتقدّرات غير وظيفية وغير قادرة على البقاء يتم ترحليها إلى الجُسَيْمات الحالّة ليتم هضمها بآليات الالتهام الذاتي Autophagy (انظر الفصل الثاني عشر).

الغشاء الخارجي Outer Membrane يحتوي على العديد من البروتينات العابرة للغشاء التي تدعى بورينات Porins،تشكّل قنوات تعبر من خلالها الجزيئات الأصغر من /5000/ دالتون من السيتوبلازما إلى الفراغ البَيْني، ولذلك يشبه المنخل. كما تحتوي أغشية المتقدّرات على عدد كبير من الجزيئات البروتينية، ممّا يجعل سائليتها أو (سيوليتها) Fluidity منخفضة مقارنةً مع الأغشية الأخرى في الخلية (الشكل 3–26). ومن هذه البروتينات بروتينات Bcl2 التي لها دور في الموت الخلوي المبرمج (انظر الفصل الثاني عشر).

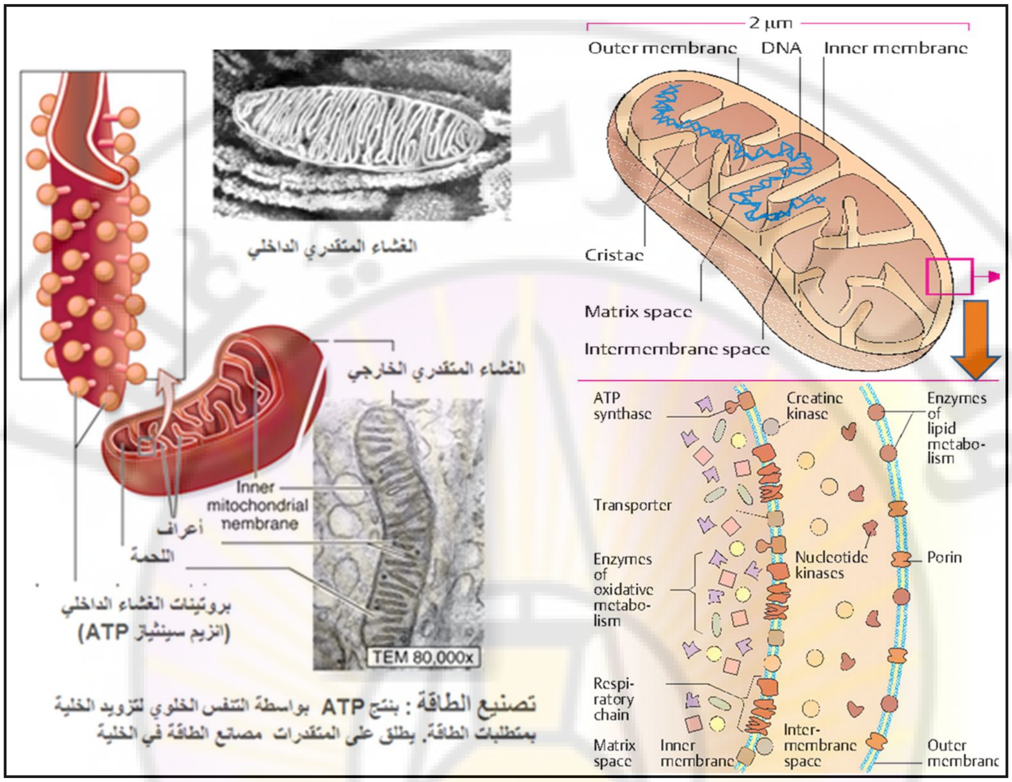


الشكل3–25. أبعاد ومكوّنات المتقدّرات الشكل (يمين). (الوسط)أماكن توضع المتقدّرات في الخلايا، و(يسار) كثافة الأعراف وأشكال مختلفة للمتقدرات.

الغشاء الداخلي Inner Membrane: يتميز باحتوائه على/20%/ شحوماً فوسفورية و/80%/ بروتينات. تحتوي طبقتا الشحوم في الغشاء الداخلي على فوسفوليبيدات غير عادية، وهو غشاء غير نفوذ للأيّونات. يشكّل الغشاء الداخلي طيّات داخل المطرس، تبرز منها في اللحمة سلسلة من الانطواءات الطويلة تدعى أعراف Cristae تعمل على زيادة مساحة سطح الغشاء (الشكل 3–26). ويرتبط عدد الأعراف في المتقدّرات مع احتياجات الخلية للطاقة. ويحتوي الغشاء الداخلي على:

1. بروتينات ناقلة تجعل منه حاجزاً انتقائياً يسمح بمرور الجزيئات الضرورية إلى المطرس.
2. معقّدات بروتينية (من عائلة السيتوكروم) تشكل سلسلة نقل الإلكترونElectron Transport Chain أو (ETC). تنغمس الإنزيمات والمكوّنات الأخرى لهذه السلسلة في الغشاء الداخلي وتسمح بالفسفرة التأكسدية التي تنتج معظم الـATP في الخلايا الحيوانية والنباتية (انظر الفصل الثامن). أثناء موت الخلايا بالاستموات تتحرر هذه المعقّدات البروتينية من المتقدّرات وتنشّط بروتينات الكاسبيس Caspasesالمتورّطة في عملية الاستموات (انظر الفصل الثاني عشر).
3. مجموعة من إنزيمات تدعى ATP سينثاز ATP Synthase (مصنّعات الـ ATP)، و هي معقّدات مكوّنة من وحدات فرعية متعدّدة كروية بحجم /10/ نانومتر متراصّة بكثافة على الغشاء الداخلي تسمح بجريان البروتونات بشكل مستمر.تُنتج معقّدات إنزيم ATPسينثاز أكثر من /100/ جزيئة ATPفي كل

ثانية في المتقدّرة الواحدة، ويقدّر عددها في المتقدّرات الواحدة بـ /500/ ألف إلى مليون معقّد إنزيمي (الشكل 3-26).



الشكل3-26. يُظهِرُ غشاءَيْ وحجرتَيْ المتقدّرات والجزيئات المكوّنة لها (يمين)، والأعراف وإنزيمات سينثاز المصنّعة لـ ATP (يسار).

يحتوي مطرس المتقدّرات على:

1. إنزيمات أكسدة البيروفات والأحماض الدسمة وإنزيمات حلقة كريبس وجزيئات صغيرة غنية بالطاقة تدعى حوامل الطاقة Energy Carriers.
2. صِبغي دائري صغير من الدنا (يشبه دنا بدائيات النوى) وريبوزومات ورنا مرسالmRNA ورنا ناقلtRNA. يحصل في المطرس انتساخ الرنا وتصنيع البروتينات، إلا أنه وبسبب صغر حجم الدنا المتقدّري، فإن كمية صغيرة من البروتينات المتقدّرية تُصنع داخلها ولا تتجاوز نسبتها /13%/. لذا، فمعظم بروتينات المتقدّرات مشفّرة من الدنا النووي، إذ يتم تصنيعها في الريبوزومات الحرة في السيتوبلازما وتُنقَل بعدها إلى المتقدّرات، ويقدّر عددها بنحو /600/ بروتيناً.

نمط وراثة دنا المتقدّرات Inheritance Pattern of Mitochondrial DNA (mtDNA)

تحتوي المتقدّرات على صِبغي دائري يبلغ حجمه نحو /17/ ألف نكليوتيد يتضمّن بعض الجينات المشفّرة لإنزيمات تحتاج إليها المتقدّرات في عمليات الفسفرة التأكسدية، وهو صِبغي صغير بالمقارنة مع حجم المادّة الوراثية في النواة (يبلغ حجم الصِبغيات الـ /23/ في خلايا الإنسان 3.2 مليار نكليوتيد). ولا تكوّن الخلية متقدّرات جديدة إلا عن طريق انقسام المتقدّرات السابقة التي تملكها. وهكذا، تمتلك جميع متقدّرات الخلية عادةً المادة الوراثية نفسها.

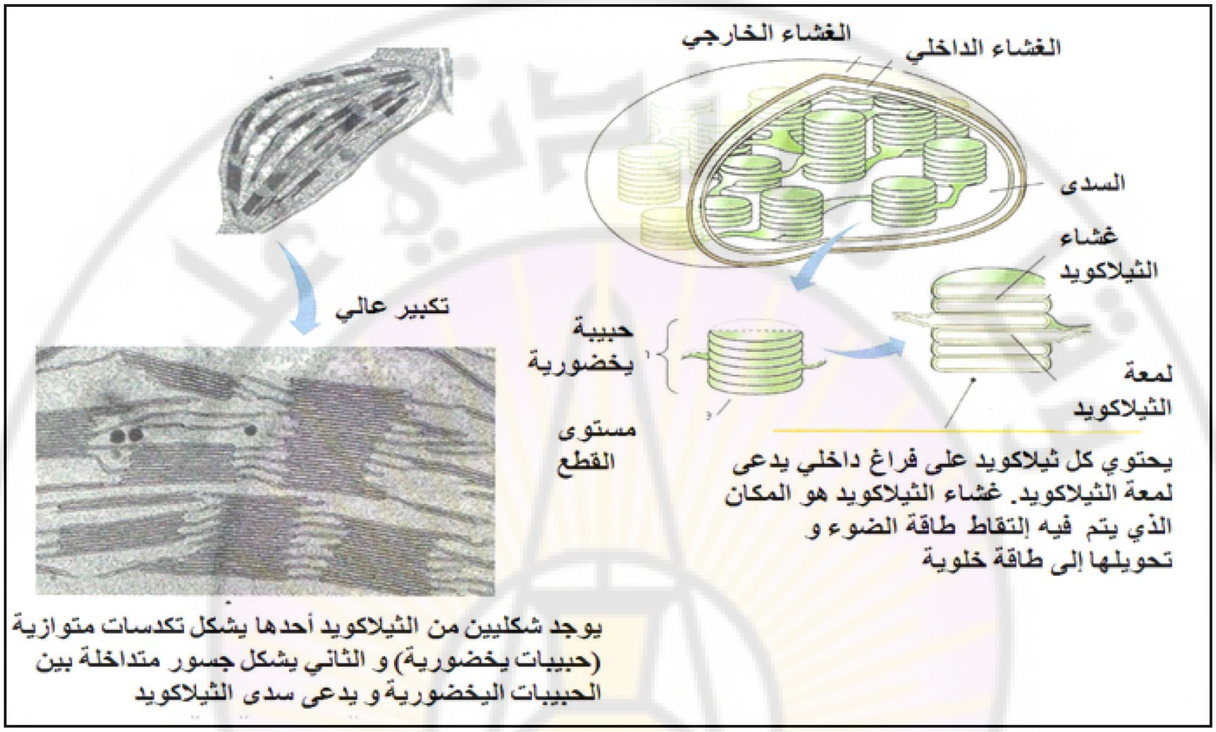
وعند إخصاب النطفة للبويضة وتشكيل البيضة المُخصَبَة Zygote، فإنّ جميع عضيّات البيضة المُخصَبَة (بما في ذلك المتقدّرات) تكون من أصل أمومي Maternal لأنّ جميع عضيّات النطفة تبقى خارج البويضة. وتنقسم متقدّرات البيضة المُخصَبَة لتنتج عدداً كافياً من المتقدّرات لتأمين الطاقة اللازمة لانقسام البيضة المُخصَبَة.وهكذا، فإن دنا المتقدّرات mtDNA ينتقل عبر الأجيال من الأم، ووالدة الأم، ووالدة والدة الأم ! ويمكن بذلك تقصّي النسب الأمومي عبر تحليل دنا المتقدّرات. واستخدم ذلك في الطب الشرعي ولاسيّما في أحداث أيلول عام 2001 في الولايات المتحدة الأمريكية للكشف عن هويّة الجثث المتفحمة عن طريق مقارنة عيّنات دنا المتقدّرات لتلك الجثث مع عينات الأمهات اللواتي فقدن أولادهن (أو مع دنا المتقدّرات للإخوة أو لأقارب الأمهات كالأخوال).

V.II.II. الصانعات الخضر (صانعات اليخضور) Chloroplast:

توجد في كثير من الخلايا النباتية وخاصة الأنسجة الخضراء (الأوراق). وهي عُضيّات تحتوي على صباغ اليخضور (الكلوروفيل) الأخضر كبيرة الحجم، تتمثل وظيفتها في استخدام طاقة الضوء من أشعة الشمس لتشكيل متماثرات كربونية ضرورية لبناء جميع وحدات البناء الأساسية في الخلايا وتحرير غاز الأوكسجين الضروري لحياة معظم الكائنات الحية. يُطلق على هذه العملية التركيب (أو التمثيل) الضوئي Photosynthesis (انظر الفصل الثامن).

تبدو صانعات اليخضور بالمجهر الضوئي على شكل حبيبات صغيرة تدعى حبيبات يخضورية Grana بينما بالمجهر الإلكتروني فتبدو محاطة بغشاءَيْن اثنين. تبرز من الغشاء الداخلي أعراف تشكل صفائح كثيفة ضمن مادة أساسية تدعى السدى Stroma، وتُعطي هذه الصفائح صفيحات تتبرعم وتعطي كُيَيْسات مسطحة Saccules (الشكل 3–27). هذه الكُيَيْسات مسطحة ومملوءة بالأصبغة ومصطفّة بعضها فوق بعض، كلّ منها مؤلف من 15 كييساً على الأقل. وتتوضع الحبيبات اليخضورية،التي يتروح عددها من 50

إلى 100 أو أكثر داخل الصانعة الخضراء الواحدة (الشكل 3- 27). وسنتحدّث بالتفصيل عن بنية الصانعات الخضر في فصل طاقة الخلية (انظر الفصل الثامن).



الشكل 3-27. مكوّنات صانعات اليخضور برسم تخطيطي (يمين) وصورة بالمجهر الإلكتروني (يسار).

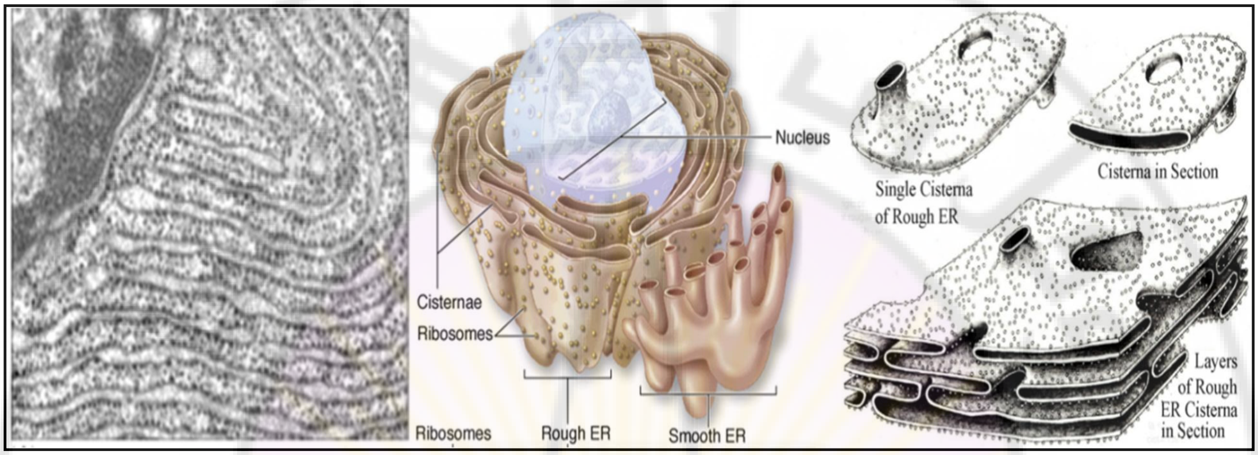
V.II.III.الشبكة السيتوبلازمية الداخلية Endoplasmic Reticulum أو ER:

تحتوي سيتوبلازما خلايا حقيقيات النواة على شبكة من قنوات وأكياس غشائية منبسطة مجوّفة متصلة فيما بينها.قد تتّسع قنوات الشبكة في بعض المناطق مشكّلةً أغشية مستمرة تغلّف فراغاً يدعى الصهاريج Cisterna، وتبدو الصهاريج مفصولةً بعضها عن بعض بالمجهر الضوئي ومتواصلة بالمجهر الإلكتروني. تدعى هذه المجموعة الغشائية بالشبكة السيتوبلازمية الداخلية (الشكل 3-28)، ولها نوعان:

V.II.III.I. الشبكة السيتوبلازمية الداخلية الخشنة Rough Endoplasmic Reticulum أو RER:

تكثر في الخلايا المتخصصة بإفراز البروتينات كالخلايا العنبية البنكرياسية (المفرزة للإنزيمات الهاضمة) والأورمات الليفية Fibroblasts (المفرزة للكولاجين) والخلايا البلازمية Plasma Cells (المفرزة للغلوبولينات المناعية). تتألف RER من تجمعات شبه كيسية متوازية من صهاريج مسطّحة مغلّفة بأغشية متواصلة مع الغشاء الخارجي للغلاف النووي، وقد تشغل مساحة تقدر بـ /5-10/ ميكرون، وذلك حسب

درجة نشاط الخلية الإفرازي. تُعزى تسمية الشبكة السيتوبلازمية الخشنة بهذا الاسم لوجود ريبوزومات متعددة على سطح أغشية هذه الشبكة (الشكل 3–28). ويمنح وجود الريبوزومات المتعددة خواصّ للتلون القاعدي لهذه العُضيّات عند مشاهدتها بالمجهر الضوئي. وتتمثل وظائفها الرئيسية بما يلي:



الشكل 3–28. يوضح الشبكة السيتوبلازمية الخشنة بالمجهر الإلكتروني النافذ والماسح.

- اصطناع البروتينات الإفرازية والغشائية والمخصصة للجُسَيْمات الداخلية والحالّة.
- طي البروتينات Protein Folding.
- تجميع البروتينات المكوّنة من أكثر من عديد ببتيدي Polypeptide.
- إجراء تعديلات خاصة على عديدات الببتيدات بعد عملية الترجمة. مثل، إضافة قليل السكاكر N-linked oligosaccharides glycosylation للبروتينات السكرية، وإضافة فُسْفاتِيدِيل إينُوزِيتُول السكري (GPI) للبروتينات الغشائية، وتشكيل روابط كبريتية ثنائية بين ثمالات الحمض الأميني السيستئين المتقابلة في سلسلتين ببتيديتين، أو داخل عديد الببتيد نفسه.

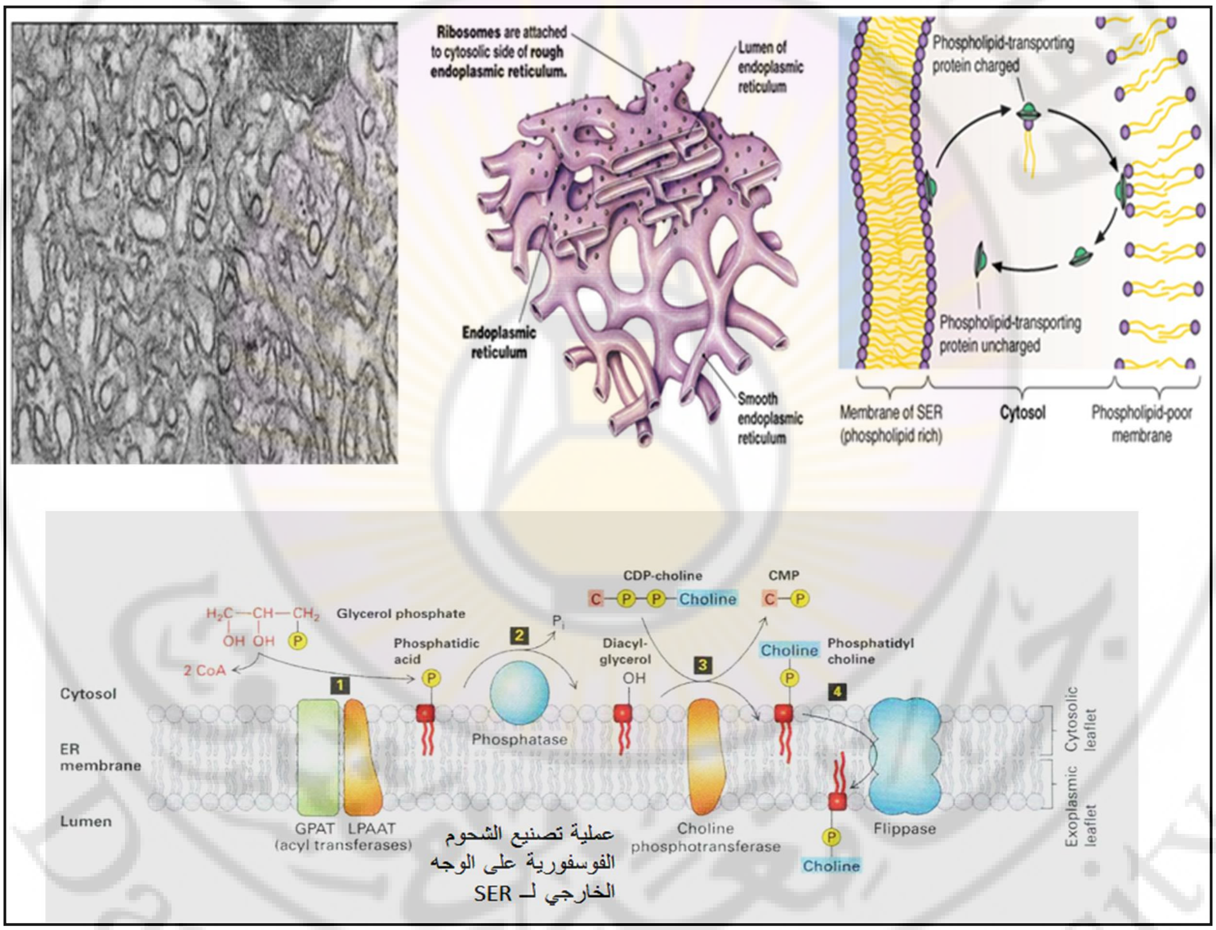
V.II.III.II.الشبكة السيتوبلازمية الداخلية الملساء Smooth Endoplasmic Reticulum أو SER:

مناطق من الشبكة السيتوبلازمية خالية من الريبوزومات المتعددة، أقل غزارة من RER ومتواصلة معها في معظم الخلايا. وغالباً ماتكون صهاريجها نبيبية الشكل وعلى الأرجح تبدو كقنوات غزيرة متصلة فيما بينها. تمتلك SER أشكالاً وأحجاماً مختلفة (الشكل 3−29)، وتتمثل وظائفها الرئيسية بما يلي:

1. تصنيع جزيئات الفسفوليبيدات التي تشكل جميع الأغشية الخلوية. يتم تصنيع الأحماض الدسمة في العصارة الخلوية من خلال إنزيم يدعى سينثاز الحمض الدهني Fatty Acid Synthase. مع ذلك، فمعظم الخلايا لدى الإنسان لا تصنّع أحماضها الدسمة؛ وإنما تحصل عليها من الكبد من خلال الدم. تحتوي أغشية SER على إنزيمات عابرة للغشاء لها فاعليّة أسيل ترانسفيريز Acyl Transferase، تقوم بربط حمضين دهنين تساهمياً مع الغليسيرول، وينتج عن ذلك مركب يدعى حمض الفُسفاتيديك Phosphatidic Acid في الوريقة الخارجية (المقابلة للعصارة الخلوية) من SER (الشكل 3−29). تتم إضافة مجموعة الفوسفور ومركبات الأخرى إلى حمض الفُسفاتيديك لتشكيل ستة أنواع من الفسفوليبيدات (انظر الفصل الخامس). وتنتقل جزيئات الشحوم الفوسفورية المصنعة في SER إلى غشاء الخلية وأغشية العُضيّات عن طريق:
   - حويصلات فيها قطع أو شدف غشائية مدموجة ببروتينات غشائية تخرج من جهاز غولجي إلى غشاء الخلية.
   - حويصلات مستقلة فيها شحوم فوسفورية فقط تنتقل وتلتحم بالعُضيّات الغشائية.
   - بروتينات ناقلة للشحوم الفوسفورية (الشكل 3−29).
2. تركيب الكولسترول من أجل تصنيع الهرمونات الإستيروئيدية والأحماض الصفراوية كونها تحتوي على الإنزيمات المطلوبة لتصنيع الستيروئيدات، إذ تحتل جزءاً كبيراً من سيتوبلازما الخلايا المفرزة للستيروئيدات (كخلايا قشر الكظر وخلايا الجسم الأصفر).
3. مسؤولة عن عمليات الأكسدة والاقتران وإضافة مجموعات المثيل CH_3 (أو التمتيل Methylation) لبعض المواد وذلك لتحطيم هرمونات معينة وإزالة سميّة المواد الضارة والمؤذية كمركبات الباربتيوريت Barbiturate والكحول. ومن الأمثلة المهمة على تفاعلات إزالة سمية تلك التفاعلات المُحفزة بواسطة عائلة إنزيمات السيتوكروم 450− p. وتجدر الإشارة هنا إلى أنّ حجم الـ SER في خلايا الكبد يزداد بشكل كبير لدى الكجوليين وذلك بسبب وظيفتها في إزالة سمية الكحول المتناول.

4. تسهم في تركيب وتفكيك الغليكوجين كونها تحتوي في أغشيتها على الإنزيمات الضرورية لذلك ولاسيّما غلوكوز 6 فوسفاتاز المسؤول عن استقلاب السكر الناتج عن تفكّك الغليكوجين في خلايا الكبد. ويوجد هذا الإنزيم أيضاً في RER وهو مثال يشير إلى تعاون بين هاتين العضيتين في بعض الوظائف.

5. احتجاز وتحرير أيّونات الكالسيوم بطريقة منتظمة، وهي جزء من الاستجابة الخلوية السريعة للمنبهات الخارجية المتنوعة. تظهر هذه الوظيفة بوضوح في الخلايا العضلية إذ تشارك SER في عملية التقلص، وتبدي شكلاً خاصاً يدعى الشبكة العضلية Sacroplasmic Reticulum.



الشكل3-29. يوضّح الشبكة السيتوبلازمية الملساء بالمجهر الإلكتروني النافذ (أعلى)، ورسم تخطيطي ثلاثي الأبعاد وآلية تصنيع الشحوم الفوسفورية عل سطح الشبكة SER في الوريقة الخارجية ثم إنتقالها الوريقة الداخلية بإنزيم الفلوبيز (أسفل).

IV.II.V. الريبوزومات (الجُسَيْمات الريبية) Ribosomes

هي جُسَيْمات صغيرة كثيفة يبلغ حجمها/20 X 30/ نانومتر، توجد في العصارة الخلوية، مكوّنة من أربعة أنماط من الرنا RNA الريبي ومن نحو /80/ بروتيناً مختلفاً، أما الريبوزومات الموجودة في بدائيات النوى والخلايا النباتية والمتقدّرات، فهي أصغر حجماً وأقل عدداً.

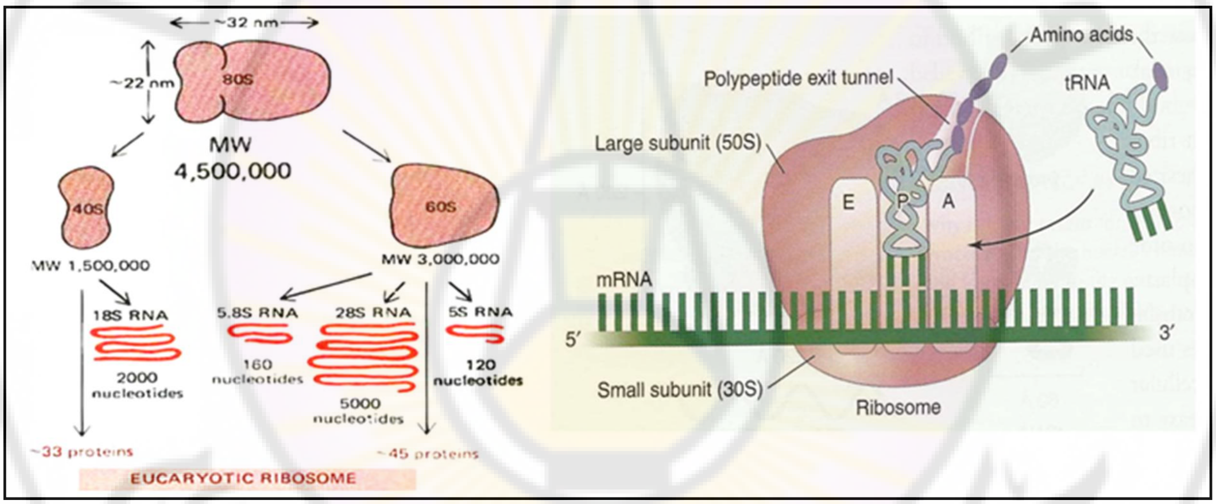
تتألف الريبوزومات من وُحَيْدتين Subunits مختلفتي الحجم، لكلّ منهما معامل تسدّم (أو تثّقل) Sedimentation Coefficient مختلف يرمز له بحرف S. وتمتلك الريبوزومات في حقيقات النوى معامل تسدّم يبلغ /80S/، بحيث يبلغ للوُحَيْدَة الكبيرة Large Subunit65S وللوُحَيْدَة الصغيرة Small Subunit40S، مع الإنتباه أن معاملات التسدّم لا تُجمع ولا يُضاف بعضها إلى بعض. وتكون الوُحَيْدَة الصغيرة متطاولة وذات طرفين منتفخين، وتتوضع ضمن تقعّر الوُحَيْدَة الكبيرة وتحتوي على موضع ارتباط للرنا المرسالmRNA، وبذلك فهي مسؤولة عن تثبيت الرنا المرسال أثناء الترجمة، أما الوُحَيْدَة الكبيرة فتحتوي على /3/ مواضع لارتباط الرنا الناقل tRNA (الشكل 3−30).

يتم تصنيع جزيئات الـ RNAالريبوزوميrRNA لكل من وحَيدتَيْ الريبوزومات في النواة في حقيقيات النوى وبشكل خاص في النويّة Nucleolus، بينما تُصطنع البروتينات الريبوزومية في السيتوبلازما، ومن ثم تدخل إلى النواة وترتبط مع الرنا RNA الريبوزومي. تتجمّع في النواة مكوّنات كل من الوُحَيْدَة الكبيرة (3 جزيئات من rRNA ونحو/45/ نوعاً مختلفاً من البروتينات الريبوزمية النووية) والوُحَيْدَة الصغيرة (جزيئة واحدة من rRNA ونحو /33/ نوعاً مختلفاً من البروتينات الريبوزمية النووية)، وبعدها تغادر النواة لتدخل السيتوبلازما، وتشارك في ترجمة الرنا المرسال وتصنيع البروتين. ترتبط الوحَيْدتان بعضهما مع بعض فقط في السيتوبلازما خلال عملية ترجمة جزيئة الرنا المرسال،وعند انتهاء عملية الترجمة تنفكّ الوحَيْدتان وتتحرران في العصارة الخلوية ليُعاد استخدامهما مرة أخرى في تصنيع بروتينات أخرى. لذا يكون الرنا المرسال هو نقطة التقاء الوحيدات الكبيرة والصغيرة، إذ تبقى الوحَيْدات حرةً ومنفصلة لحين توفر الرنا المرسال.

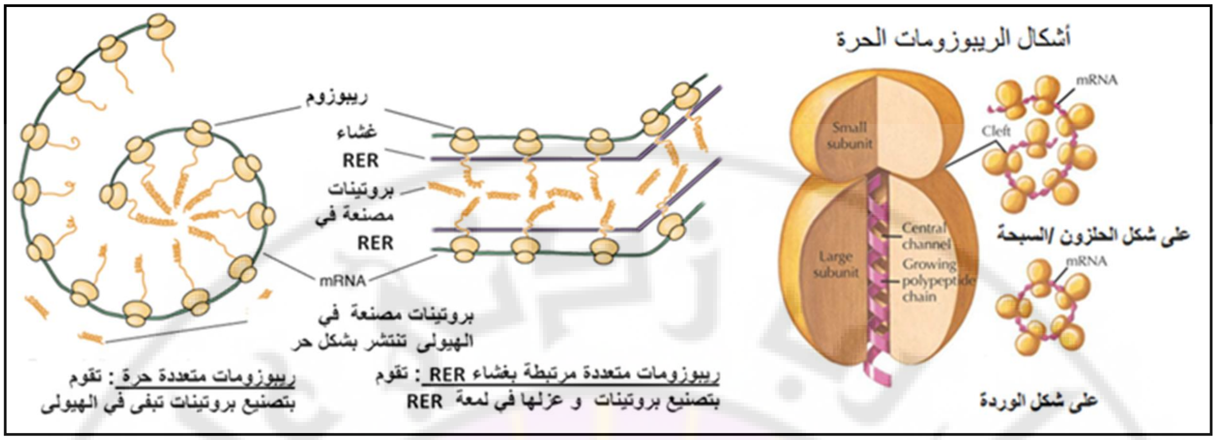
توجد العديد من الريبوزومات مرتبطةً بجزيئة الرنا المرسال على شكل ريبوزومات متعددة Polyribosomes أو جُسَيْمات متعددة Polysomes منتشرة على شكل عناقيد مستقلة في العصارة الخلوية تظهر بالمجهر الإلكتروني على شكل حلزونيّأوعلى شكل الوردة (الشكل 3−31)، وغالباً ما يرتبط عدد الريبوزومات في هذه الجُسَيْمات بطول السلسلة الببتيدية. وتكثر مثل هذه الجُسَيْمات في الخلايا النشيطة والمعنيّة بإنتاج كميات كبيرة من البروتينات التي تستخدم في داخل الخلية كالهيموغلوبين في أورمات الكرات الحمر والكيراتين في خلايا بشرة الجلد والأكتين في الخلايا التي تقوم بالحركة وإنزيمات تحلل السكر في الخلايا المتطلّبة للطاقة. كما قد تكثر كمية الريبوزومات في الخلايا العصبية وتشكّل مع الشبكة السيتوبلازمية الخشنة ما يعرف

بجُسَيْمات نيسل Nissl Bodies (NB) (الشكل 3−32). وتبدو الريبوزومات بالمجهر الضوئي ذات تلون قاعدي شديد نظراً لاحتوائها على العديد من المجموعات الفوسفورية في الـ rRNA. لذا تتلون المناطق السيتوبلازمية الغنية بالريبوزومات بشدة بالهيماتوكسلين والصبغات القاعدية. أما بالمجهر الإلكتروني، فتبدو على شكل حبيبات داكنة بقطر /25− 20/ نانومتر منتشرة في سيتوبلازما الخلية وتدعى الريبوزومات الحرة أو تبدو كحبيبات داكنة على سطح الشبكة السيتوبلازمية الداخلية وتمنحها سطحاً خشناً (الشكل 3−32).

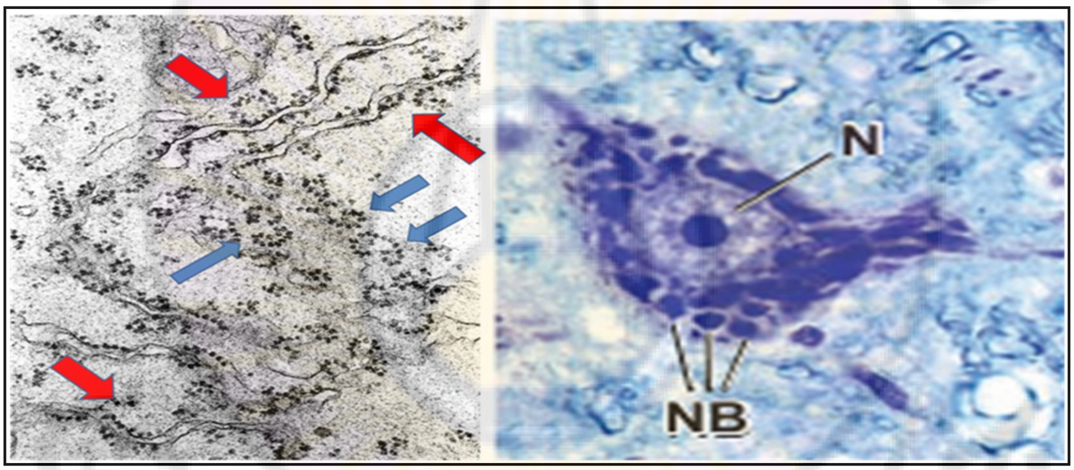
إنّ الوظيفة الأساسية للريبوزومات هي اصطناع البروتينات الخلوية بترجمة شيفرة الرنا المرسال المصطنع في النواة. ولن نخوض هنا في تفاصيل الآليات الجزيئية المعقّدة لترجمة البروتينات، وسنكتفي بشرح آليات فرز البروتينات بعد اصطناعها إلى الوجهات المختلفة داخل الخلية وخارجها.



الشكل 3−30. مكوّنات الريبوزوم المقترن بالرنا (الوحَيْدتان الصغيرة والكبيرة مع الرنا المرسال mRNA والناقل tRNA)، وتظهر في الشكل المواقع الثلاثة لارتباط الرنا الناقل (يمين).حجم ومعاملات تسدُّم الوحَيْدتين الكبيرة والصغيرة في حقيقيات النوى (يسار).



الشكل 3-31.أشكال الريبوزومات المتعددة Polyribosomes في العصارة الخلوية (يمين) ارتباط الريبوزومات بالرنا المرسال في العصارة الخلوية وعل سطح الشبكة RER (يسار).



الشكل 3-32. صورة توضح جُسَيْمات نيسل NB (ريبوزمات حرة ومرتبطة بالـ RER) في العصبونات بالمجهر الضوئي (يمين) والمجهر الإلكتروني (يسار).

آليات توجيه البروتينات إلى أماكنها الصحيحية بعد تصنيعها:

بعد الانتهاء من تصنيع البروتينات (على سطح الشبكة السيتوبلازمية الخشنة أو داخل العصارة الخلوية Cytosol) تتوجه البروتينات إلى أماكنها المخصصة لتؤدي وظائفها. فكيف يتم ذلك؟

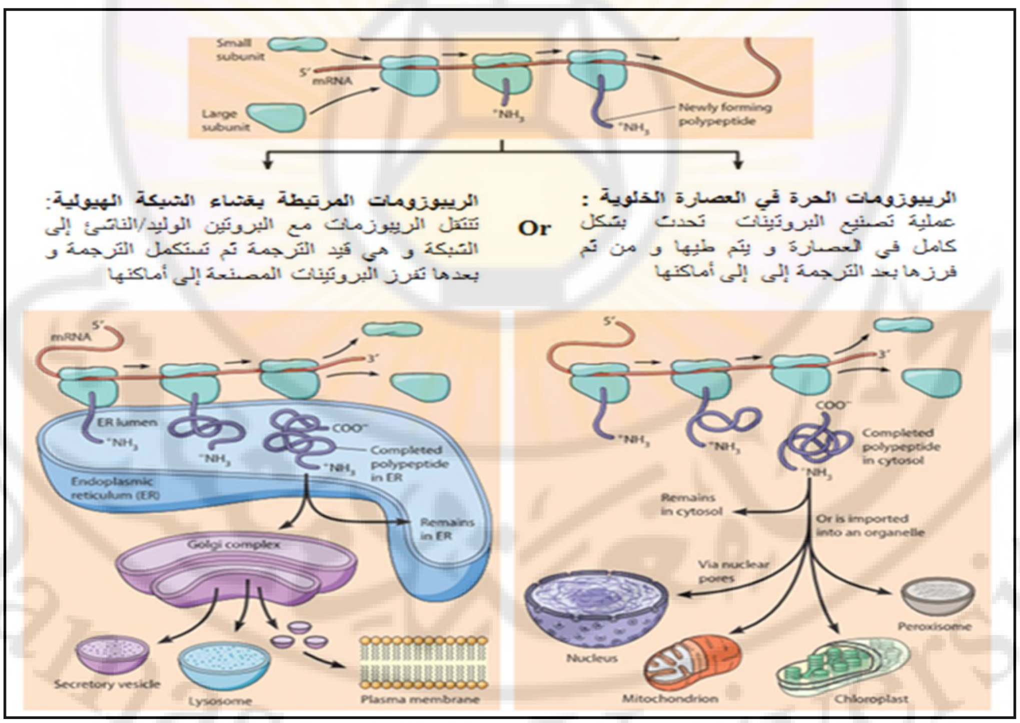
تُستخدم في العديد من الحالات تسلسلات بسيطة من أحماض أمينية بطول /10-20/ حمضاً أمينياً، وتُعدُّ جزءاً من البنية الأولية للبروتينات المصنعة حديثاً. تعمل هذه التسلسلات من الأحماض الأمينية كإشارات تدلّ على الأماكن التي يجب أن تذهب إليها البروتينات بعد تصنيعها، ولذلك تدعى بالتسلسلات الإشارية Signal Sequences، ترتبط بمستقبلات نوعية في العُضيّات المستهدفة. من جهة أخرى، تبقى البروتينات

التي لاتمتلك هذه التسلسلات الإشارية في العصارة الخلويةCytosol بعد أن يتم تصنيعها. ويوجد على الأقل خمس آليات مختلفة ضرورية لتوجيه البروتينات إلى أماكنها الصحيحة في خلايا حقيقيات النوى (الشكل 3−33).

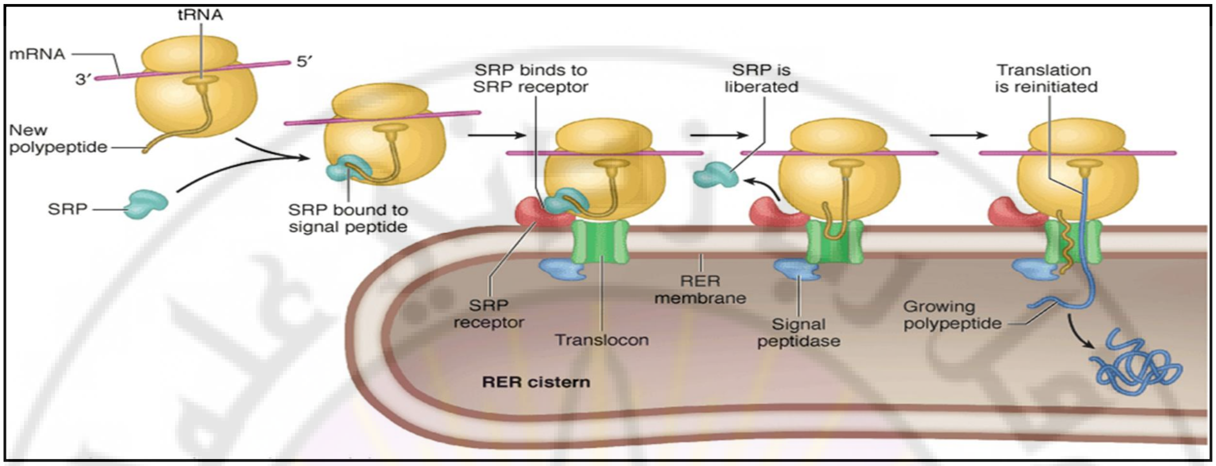
1. **البروتينات المخصصة للنواة:** تدخل وتخرج البروتينات من النواة بآليات منظمة جداً، وتؤدّي معقّدات المسام النووي دوراً أساسياً في انتقالها. تُصطنع البروتينات المخصصة للنواة في الريبوزومات المتعددة الحرة في العصارة الخلوية، وتسمح التسلسلات الإشارية التي تحملها، وتدعى تسلسلات التموضع النووي Nuclear Localization Sequnces أو NLSبتوجيهها إلى النواة عبر المسامات النووية Nuclear Pores. بالمقابل، هناك الكثير من البروتينات في النواة التي تحمل تسلسلات إشارية تدعى تسلسلات التصدير النووي Nuclear Export Sequences أوNES يتم توجيها إلى السيتوبلازما، وأيضاً عبر المسامات النووية (كانتقال الوحَيْدات الصغيرة والكبيرة للريبوزمات).
2. **البروتينات المخصصة للجُسَيْمات التأكسدية:**تُصطنع في الريبوزومات الحرّة وتحتوي هذه البروتينات على إشارات استهداف الجُسَيْمات التأكسدية Peroxisomal Targeting Signals أو PTS، التي ترتبط بمستقبلات متوضّعة على غشاء الجُسَيْمات التأكسدية ثم تنتقل إلى داخلها.
3. **البروتينات المخصصة للمتقدّرات:** تُصطنع في الريبوزومات الحرّة وتحتوي على تسلسلات إشارية قصيرة تدعى التسلسلات الإشارية المتقدّرية Mitochondrial Signal Sequences أو MSSترتبط بمستقبلات على الغشاء الخارجي للمتقدّرات.
4. **البروتينات المخصّصة للجملة الغشائية الداخلية (Endomembrane System**الشبكة السيتوبلازمية وجهاز غولجي والجُسَيْمات الحالّة وغشاء الخلية)**:**تحتوي البروتينات المخصصة لأي جزء من الجملة الغشائية الداخلية على تسلسل إشاري واحد على الأقل، يدعى التسلسل الإشاري للشبكة السيتوبلازمية الداخلية ER Signal Sequence (التسلسل الإشاري لـER، أو ما يدعى بالببتيد الإشاري Signal Peptide). تبدأ عملية تصنيع هذه البروتينات في الريبوزومات المتعددة الحرة في العصارة الخلوية، وبعد بروز التسلسل الإشاري لــ ER من نفق الخروج في الريبوزومات يرتبط مباشرة بما يعرف بجُسَيْم تعرُّف الإشارة Signal Regconnition Particle أو SRP، ومن ثمّ ينتقل المعقّد المكوّن من الريبوزومات المتعددة والرنا المرسال وجُسَيْم تعرّف الإشارة والببتيد، إلى مستقبل على سطح غشاء RER ويرتبط به، بينما لا تزال ترجمة البروتين الناشئ مستمرة (الشكلان 3−33 و 3−34). وعندما يرتبط المعقّد بمستقبله على سطح RER، يتحرر SRP من الريبوزوم وينتقل عديد الببتيد الوليد أو الناشئ بعدها إلى معقّد بروتينيٍّ آخر له شكل القناة يدعى البروتين الناقل Translocon متوضّع على غشاء RER، وتُستكمَل

ترجمة البروتين. بعدها، يقوم إنزيم نوعي يدعى ببتيداز الإشارةSignal Peptidase بإزالة تسلسل الإشارة ويسقُطُ الببتيد المصنع في لمعة (RER(RER Lumen. بعد ذلك، يتم تجميع سلاسل البروتين إذا كان البروتين مؤلّفاً من أكثر من سلسلة، وتطرأ على البروتين تغيرات بنيوية تترافق بطي البروتين Protein Folding إلى أن يأخذ البروتين الشكل النهائي للبنية الثالثية، والرابعية إن وُجِدت. وتبقى بعض البروتينات التي تحتوي على إشارة احتجاز Retention Signal في الشبكة السيتوبلازمية أو جهاز غولجي وتقوم بعملها في هاتين العُضيّتين.

5. **البروتينات المخصصة لغشاء الخلية وأغشية العُضيّات في الجملة الغشائية الداخلية:** تسلك نفس المسار السابق (في 4) إلا أنها تختلف عنه باحتوائها على تسلسلٍ ثانٍ خاص يدعى تسلسل الإرساء /التثبيت الإشاري Anchor Signal Sequence يشبه التسلسل الإشاري لـ ER، إذ يُنقل بمعقّد SRP إلى غشاء الشبكة الخشنة ويرتبط بجدار قناة الترانسلوكون الناقل، فتحرره القناة إلى غشاء الشبكة وليس إلى اللمعة، ولايتم قصّه بإنزيم ببتيداز الإشارة. وفي الواقع، فإنّ تسلسل الإرساء الإشاري هو نفسه الجزء العابرللغشاءTransmembrane من البروتين.



الشكل 3-33. يوضّح عملية توجيه البروتينات إلى أماكنها بعد تصنيعها. ونميّز بين اصطناع البروتين في الريبوزومات المرتبطة بغشاء الشبكة السيتوبلازمية (الهيولية) الداخلية (يسار)، حيث يعبّئ البروتين بعد اصطناعه في حويصلات ويفرز إلى جهاز غولجي، واصطناع البروتين في الريبوزومات الحرّة في السيتوبلازما (يمين)، حيث تتوزّع البروتينات إلى عُضياتها الهدف Target Organelles مثل النواة والمتقدّرات والصانعات الخضر (في النبات) والجُسَيْمات المحلّلة للبروتين.



الشكل 3-34. مخطط ترسيمي لآلية توجّه البروتينات المخصّصة للجملة الغشائية الداخلية.

يرتبط جُسَيْم تعرف الإشارة SRP بتسلسل الإشارة (الببتيد الإشاري) للبروتين الناشئ، ومن ثمّ يرتبط SRP بمستقبله على سطح RER رابطاً معه معقّد الترجمة. يتحرّر بعدها SRP ويستمر اصطناع البروتين الذي يدخل ضمن القناة المعروفة بالناقل Translocon. يَقطع الإنزيم المتوضّع على السطح الداخلي لغشاء RER، والمعروف باسم ببتيداز الإشارة Signal Peptidase التسلسل الإشاري Signal Peptide، مما يؤدي إلى بقاء البروتين ضمن لمعة RER.

V.II.V. جهاز غولجي Golgi Apparatus

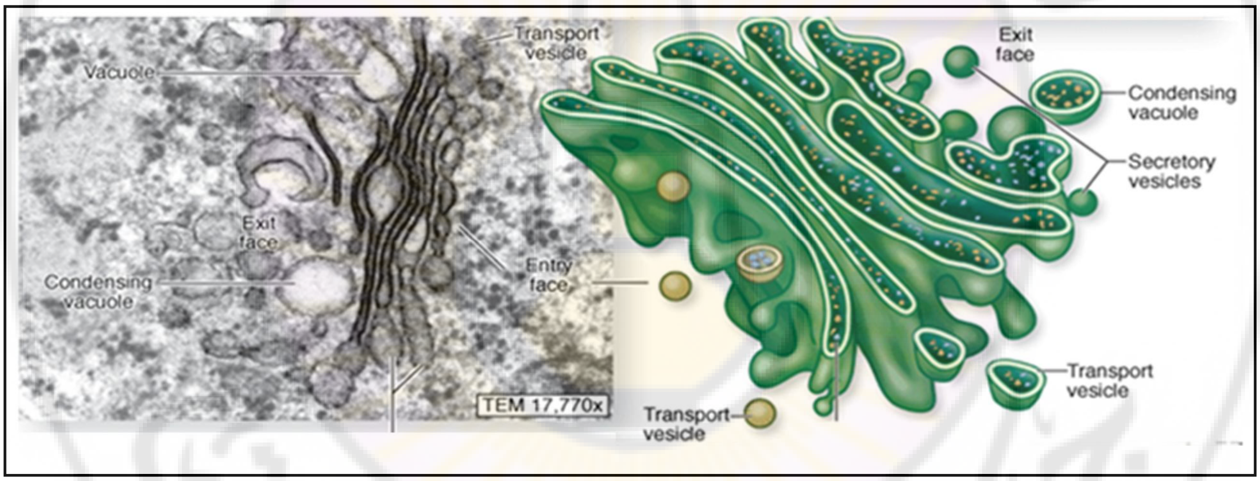
عُضيّة غشائية تتغير بنيتها باستمرار، مكوّنة من كُيَيْسات غشائية ملساء على شكل صفائح مكدّسة بعضها فوق بعض، تتوضع بين الصفائح صهاريج على شكل طبقات تفصل بين الصهاريج بمسافة تصل إلى /150/ أنغستروماً. يحتل جهاز غولجي موضعاً متميزاً بين النواة والغشاء الخلوي في الخلايا المفرزة، وتصل المساحة التي يشغلها جهاز غولجي في هذه الخلايا إلى ما يقارب /3–7/ ميكرون مربع.

يمتاز جهاز غولجي باستقطابه إذ يمتلك قطبين أو وجهين، وأحياناً يطلق عليهما (مدخل) مكان دخول الحويصلات القادمة من الشبكة السيتوبلازمية و(مخرج) مكان خروج الحويصلات إلى أماكنها المخصصة. يُعرف الوجه الأول القريب/المدخل (Cis or Entry Face) ويقابل الشبكة السيتوبلازمية الداخلية، أما الآخر فيُعرف بالوجه البعيد/المخرج (Trans or Exit Face) ويقابل غشاء الخلية (الشكل 3–35). ويظهر على جانبي الجهاز عدد كبير من الحويصلات التي تكون صغيرة نسبياً في أحد الطرفين /50 nm/ وكبيرة في الطرف الآخر /1000nm/. تنتشر الحويصلات الصغيرة بالقرب من الشبكة السيتوبلازمية إذ تحمل نواتج من الشبكة السيتوبلازمية إلى جهاز غولجي، بينما تنتشر الحويصلات الكبيرة على الجانب المقابل لغشاء الخلية، وتعرف بالحويصلات الإفرازية لأنها تنقل المواد الإفرازية من جهاز غولجي إلى الغشاء الخلوي

(الشكل 3−35). إنّ آليات انتقال الحويصلات من كيس إلى آخر أو من مجموعة إلى أخرى ضمن جهاز غولجي معقّدة جداً، ومازالت التفاصيل الدقيقة لعمل جهاز غولجي غير مفهومة تماماً على المستوى الجزيئي.

يتمثل دور جهاز غولجى فيما يلي:

1. تنظيم حركة مرور الحويصلات في الجملة الغشائية الداخلية وتوجيهها إلى أماكنها الصحيحة.
2. إضافة وربط جزيئات السكر والكبريت والفوسفات إلى بعض المواد القادمة إليه من الشبكة السيتوبلازمية.
3. تجميع البروتينات الإفرازية في حويصلات إفرازية وتعليبها وتخزينها تمهيداً لإفرازها استجابةً لمنبه معين.

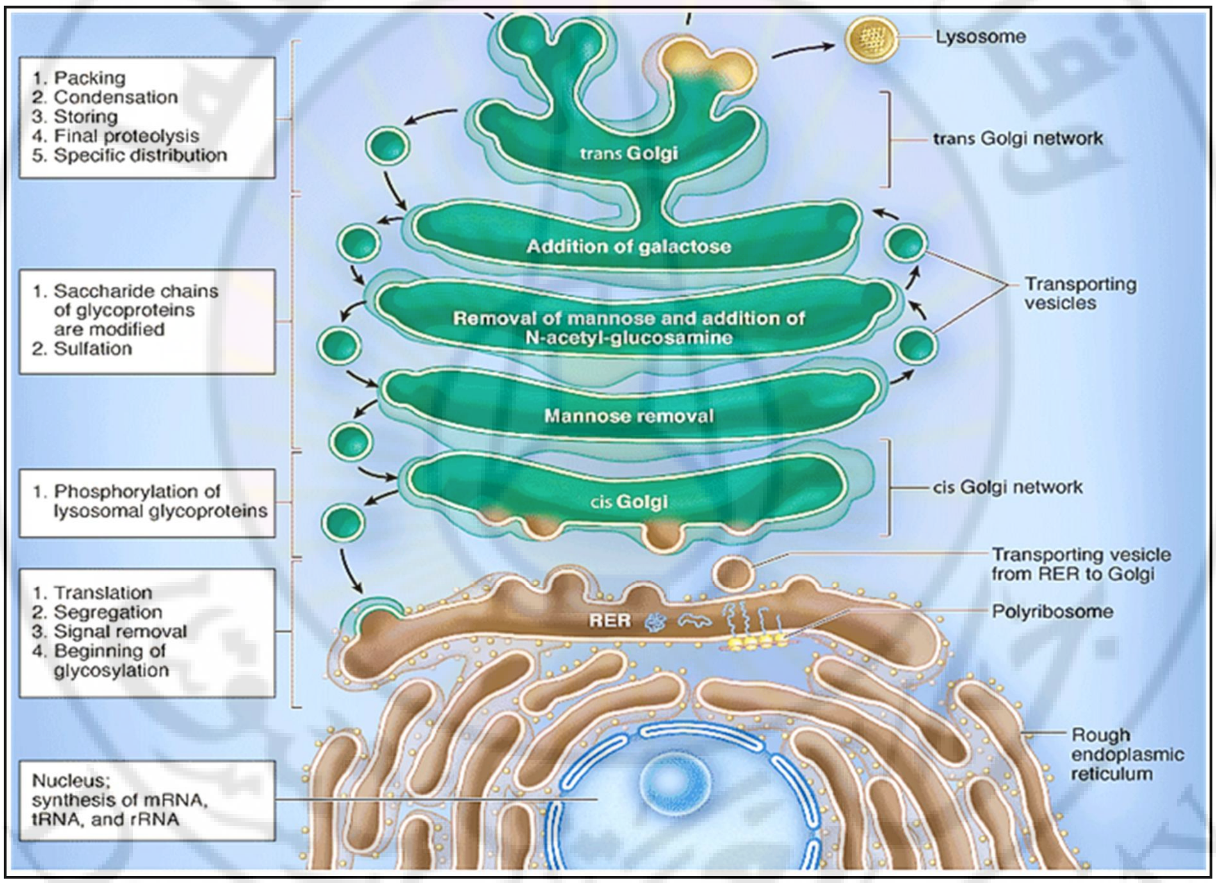


الشكل 3−35. يوضّح بنية جهاز غولجي بالمجهر الإلكتروني النافذ بالمقارنة مع رسم تخطيطي تظهر فيه الحويصلات الناقلة المفرزة من الشبكة السيتوبلازمية الداخلية باتجاه جهاز غولجي والحويصلات الإفرازية المتحرّرة من الوجه الخلفي لجهاز غولجي باتجاه الغشاء الخلوي.

تشارك الجملة الغشائية الداخلية Endomembrane System بعضها مع بعض في اصطناع وإفراز البروتينات الضرورية خارج وداخل الخلية.

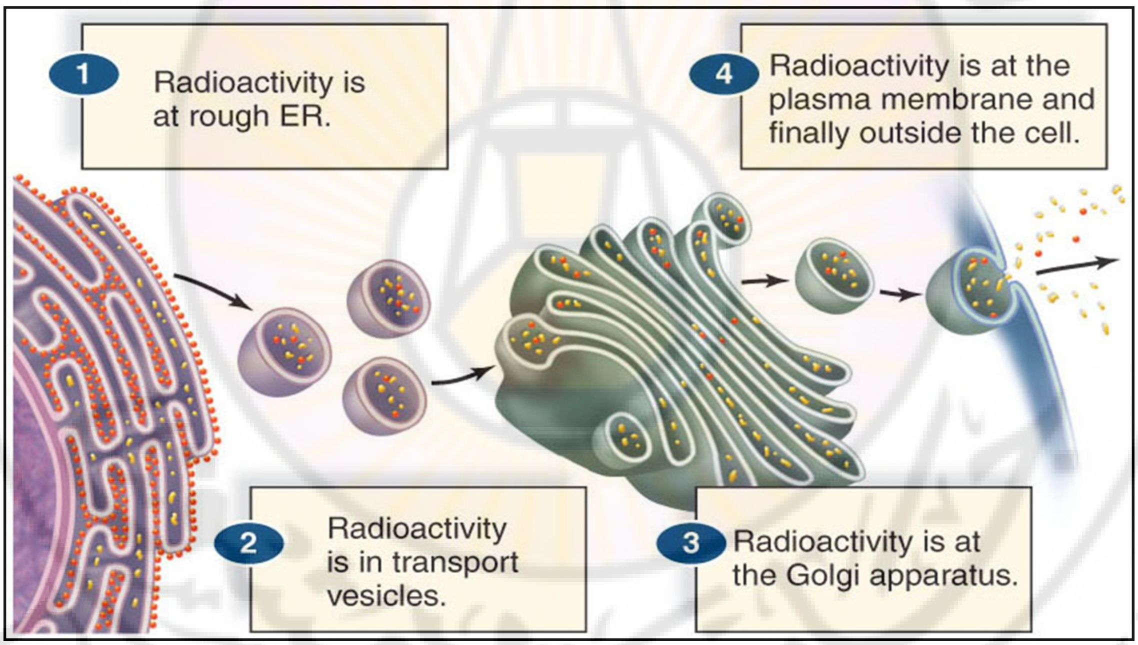
تبدأ أولى خطوات اصطناع البروتينات بتفعيل انتساخ الجين (المورثة) الخاصة ببروتين معيّن في النواة لتنتج الرنا المرسال mRNA. يغادر الرنا المرسال النواة عبر المسام النووية ليرتبط مع وحَيدتي الريبوزومات الكبيرة والصغيرة وتبدأ عملية الترجمة. وكما ذكرنا آنفاً، فإنّه ومع استمرار ترجمة الرنا المرسال ترتبط الريبوزومات على سطح الشبكة السيتوبلازمية الداخلية، ويبدأ إدخال البروتين إلى لمعة ER. يمكن عندها أن تجري

عمليات تعديل على البروتين، كإضافة سكاكر بالنسبة للبروتينات السكرية Glycoproteins، ثم يجري تعبئته في حويصلات إفرازية صغيرة ترسل إلى الوجه الأمامي لجهاز غولجي Cis Faceالذي يقوم ببعض التعديلات التي قد تكون ضرورية لوظيفة البروتين، مثل نزع وإضافة بعض السكاكر، ومن ثم يجري تكديس البروتينات في الحويصلات الإفرازية عند الوجه الخلفي Trans Face لجهاز غولجي لترسل الحويصلات إلى غشاء الخلية،وتنصهر أغشيتها مع غشاء الخلية، ويتم إفراز البروتين خارج الخلية أو تبقى الحويصلات داخل الخلية إن كانت تحتوي على إنزيمات ضرورية لعمل الخلية كما هو الأمر بالنسبة للجُسَيْمات الحالّة Lysosomes(الشكل 3-36).



الشكل 3-36. مخطط ترسيمي يوضح كيفية انتقال المواد ضمن الشبكة السيتوبلازمية الداخلية من خلال الحويصلات، والتعديلات التي تطرأ عليها. أولاً: اصطناع الرنا المرسال والرنا الناقل والرنا الريبوزومي في النواة، ثانياً: ترجمة الرنا المرسال وفرز وإزالة تتاليات الإشارة للبروتين المترجَم والبدء بإضافة مجموعات السكاكر أو ما يعرف بالغلكزة Glycozylation، ثالثاً: فسفرة البروتينات السكرية لليزوزمات، رابعاً: يتم تعديل السلاسل السكّرية المضافة وإضافة مجموعات الكبريت (السلفنة Sulfation)، أخيراً تجري تعبئة وتكثيف وخزن وفرز وتوجيه البروتينات المنتجة إلى وجهتها الأخيرة.

إنّ من أهم التجارب المفتاحيّة التي أسهمت في توضيح الآلية المعقّدة لإفراز البروتينات هي تجربة الوسم المؤقت (أو النبضي) **Puls–Labeling** التي تضمّنت حضن خلايا حيّة في المختبر مع كمية من الأحماض الأمينية الموسومة شعاعيّاً (الشكل 3–37). وبعد زمن قصير انتقلت الأحماض الأمينية الموسومة إلى إذ يتم استخدامها في الخلية، أي إلى الشبكة السيتوبلازمية الداخلية **ER**، إذ شاركت الأحماض الأمينية في تصنيع بروتينات موسومة شعاعياً. وبعد غسل الخلايا وحضنها مع كمية زائدة من الأحماض الأمينية غير الموسومة شعاعياً لتستطيع إزاحة الأحماض الأمينية الموسومة من الـ **ER**، لوحظ أن مصدر الإشعاع انتقل من **ER** إلى حويصلات ثم إلى الوجه الأمامي لجهاز غولجي ليمر عبره إلى الوجه الخلفي، ومن ثم إلى حويصلات إفرازية ومنها إلى غشاء الخلية ليتم تحرير البروتينات الموسومة خارج الخلية. إنّ الوسم المؤقت بالأحماض الأمينية ضروري لنجاح التجربة، وإلاّ فسيبدأ الإشعاع عند **ER** لكنه سينتشر سريعاً في جميع أركان الجملة الغشائية الداخلية ولن نستطيع عندها تمييز حركة العناصر الموسومة داخل الخلية.

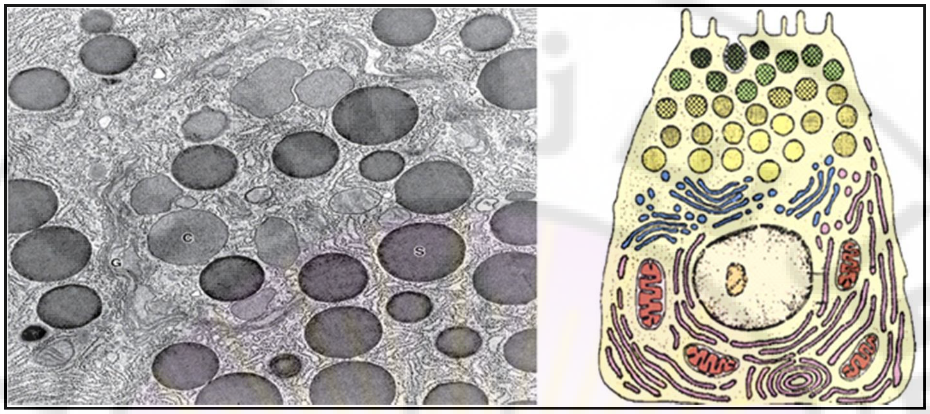


الشكل 3–37. تجربة الوسم المؤقت أو النبضي لتوضيح سبيل الإفراز الخارجي للبروتينات.

VI.II.V.الحويصلات أو الحبيبات الإفرازية Secretory Vesicles or Granules

تنشأ من جهاز غولجي وتشاهد في الخلايا التي تقوم بتخزين المنتج الإفرازي إلى أن يتم تحريرها عن طريق الإيماس (الإخراج الخلوي) Exocytosis تحت إشراف إشارات عصبية هرمونية أو استقلابية. يبلغ قطرها /0.05 – 1/ ميكرون، وتحاط بغشاء وتحتوي على منتج إفرازي مركّز (الشكل 3–38). إن بعض محتويات الحويصلات الإفرازية يمكن أن تكون مركزة بأكثر من /200/ مرة من تلك الموجودة في صهاريج الـ

RER.وتدعى الحويصلات الإفرازية الحاوية على محتويات كثيفة من الإنزيمات الهاضمة بالحبيبات المولدة للإنزيمات Zymogen Granules.



الشكل 3-38. يوضح تجمعاً من الحبيبات الإفرازية. حبيبات إفرازية S وفجوات مركزة C في خلية بنكرياسية ذات إفراز خارجي حول صهاريج جهاز غولجي G.

VII.II.V. الجُسَيْمات الحالّةLysosomes

حويصلات غشائية، تُعدُّ أماكن هضم داخل خلوي وأماكن تجدد المكوّنات الخلوية، وتحتوي العديد من الإنزيمات المُحَلْمِهة Hydrolyzing Enzymes القادرة على تفكيك معظم الجزيئات الكِبَرِيَّة/ كإنزيمات البروتياز والنوكْلِياز والفوسفاتاز الحمضي والفوسفوليباز والسلفاتاز وبيتا غلوكورونيداز. ويختلف نشاط وطبيعة الإنزيمات الحالّة حسب نوع الخلية. تبدو الجُسَيْمات الحالّة بشكل شكل كروي يتراوح قطرها من /0.05-0.5/ ميكرون تمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي في الخلايا التي تُبدي نشاطاً بلعمياً (البلاعم والعدلات). ويُظهر المجهر الإلكتروني احتواءها على حبيبيات كثيفة متجانسة إذا كانت الجُسَيْمات الحالّة أولية (الشكل 3 -39).

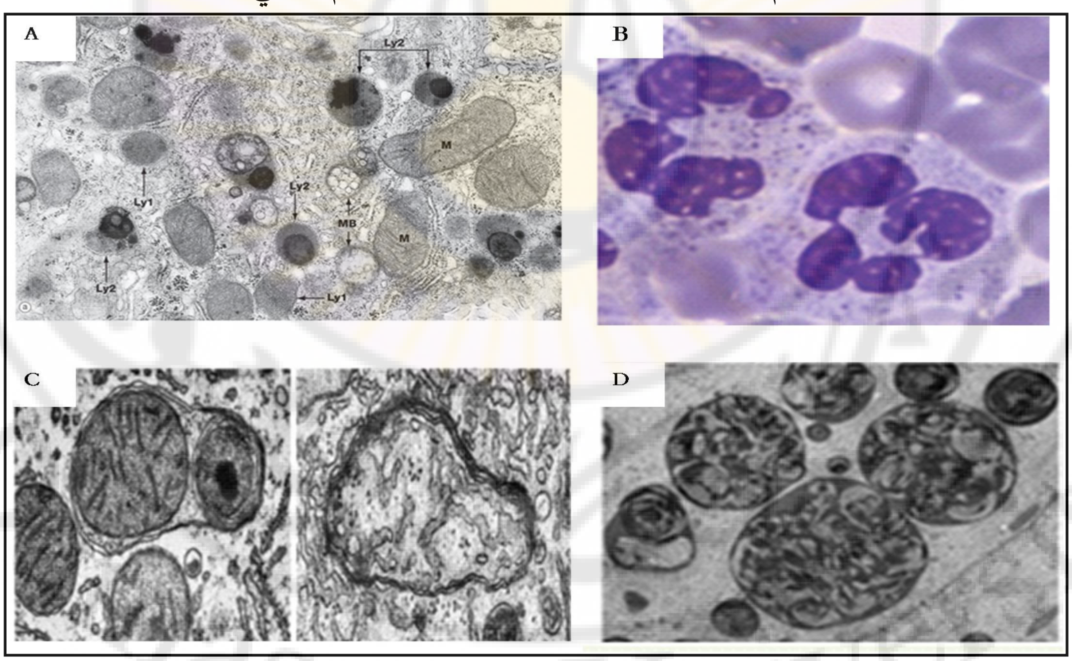
ملحوظة: إنّ مكوّنات العصارة الخلوية محمية من تأثير هذه الإنزيمات بفضل الغشاء المغلِّف للجُسَيْمات الحالّة والحاوي على نسبة كبيرة من السكاكر، وأيضاً لكون الإنزيمات الحالّة نشيطة بدرجة حموضة (pH=5 أو أقل)، لذا فإن أي تسرب للإنزيمات الحالّة إلى السيتوبلازما يكون عملياً غير ذي فاعليّة لأن العصارة الخلوية تملك درجة حموضة (pH-7.5).

يتم تصنيع إنزيمات الحَلمهة في الريبوزومات الموجودة على RER، وتنتقل إلى جهاز غولجي لتعديلها، إذ يُضاف سكر مانوز -6- فوسفات (M6P) كواسم عن طريق إنزيم فوسفو ترانسفيراز الى الرابطة النتروجينية لإنزيمات الحلمهة الخاصة بالجُسَيْمات الحالّة في الشبكة الغولجية القربية في جهاز غولجي.ترتبط

إنزيمات الحلمهة الموسومة بـ M6P. بمستقبلات غشائية في الشبكة الغولجية البعيدة/المخرج في جهاز غولجي إذ تُعزل وتُفصل عن الطريق الأساسي للإفراز من أجل تغليفها في حويصلات خاصة تندمج مع الجُسَيْمات الداخلية لتشكل جُسَيْمات حالّة (الشكل3–36). تدعى الجُسَيْمات الحالّة التي لم تشترك في عملية هضم بعد بالجُسَيْمات الحالّة الأولية Primary Lyosomes، أما تلك التي شاركت في هضم المواد الداخلة فتدعى الجُسَيْمات الحالّة الثانوية أو غير المتجانسة Secondary or Hetero-Lysosomeويتروواح قطرها بين0.2–2ميكرون وتبدو غير متجانسة بالمجهر الإلكتروني لتنوع المواد المهضومة (الشكل 3–39).

يعاد استخدام نواتج الهضم وتخرج الى العصارة الخلوية عن طريق بروتينات ناقلة متخصصة تشبه تلك الموجودة في غشاء الخلية. تبقى المواد غير المهضومة في داخل فجوات بلعمية تدعى الأجسام المتبقية Residual Bodies. قد تتجمع الأجسام المتبقية في بعض الخلايا التي تعيش مدّةً طويلة مثل خلايا عضلة القلب والعصبونات وتتحول إلى حبيبات الدسم المنصهر Lipofusion Granules (الشكل3–39).

تلعب الجُسَيْمات الحالّة دوراً في التخلص من العُضيّات غير الوظيفية أو البنى السيتوبلازمية الفائضة وتدعى هذه العملية إلْتِهامُ الذَّات Autophagy، إذ تُغلف أجزاء من السيتوبلازما أو العُضيّات المراد إزالتها بغشاء مشكلةً جُسَيْمات بلعمة ذاتية تلتحم بالجُسَيْمات الحالّة وتبدأ عملية الهضم الذاتي لها.



الشكل 3–39. صور توضح أنواع الجُسَيْمات الحالّة.A.جُسَيْم حال ثانوي LY2 وجُسَيْم حال أوليLY1، B. جُسَيْمات حالّة في العدلات (كريات بيضاء)،C. التهام ذاتي لإحدى المتقدّرات من قبل جُسَيْم حال،D. جُسَيْم متبقٍ.

ملحوظة: في بعض الحالات تُحرر الجُسَيْمات الحالّة محتوياتها في الوسط خارج الخلوي وتؤثر إنزيماتها فيه. فعلى سبيل المثال، يحدث تلف للمطرس العظمي Bone Matrix بواسطة إنزيم الكولاجيناز الذي يُصنع في ناقضات العظم، ويتحرر أثناء عملية التكون الطبيعي للعظم.

من جهةٍ أخرى، تؤدّي الجُسَيْمات الحالّة دوراً هاماً في استقلاب العديد من المواد في جسم الإنسان. نتيجة لذلك تظهر العديد من الأمراض التي تتصف بعوز إنزيمات الجُسَيْمات الحالّة. فعلى سبيل المثال، يؤدّي عوز إنزيم سلفاتيز إلى تراكم سبيروزيدات مكبرتة داخل الخلية مؤدياً إلى حال مَرَضيّة. من جانبٍ آخر، تشتهر مجموعة من الأمراض بأمراض خزن الجُسَيْمات الحالّة Lysosomal Storage Diseases ومنها داء تي ساكس Tay Sachs الذي ينجم عن عوز في إحدى إنزيمات الجُسَيْمات الحالّة المسؤول عن تحطيم الدسم مما يؤدّي إلى تراكم الدسم في الجُسَيْمات الحالّة وخاصّة في خلايا الجملة العصبية مترافقاً مع ضعف الناقلية العصبية وصمم وعمى وحدوث الوفاة في الأشهر الأولى من العمر.

VIII.II.V.الجُسَيْمات الداخليةEndosomes

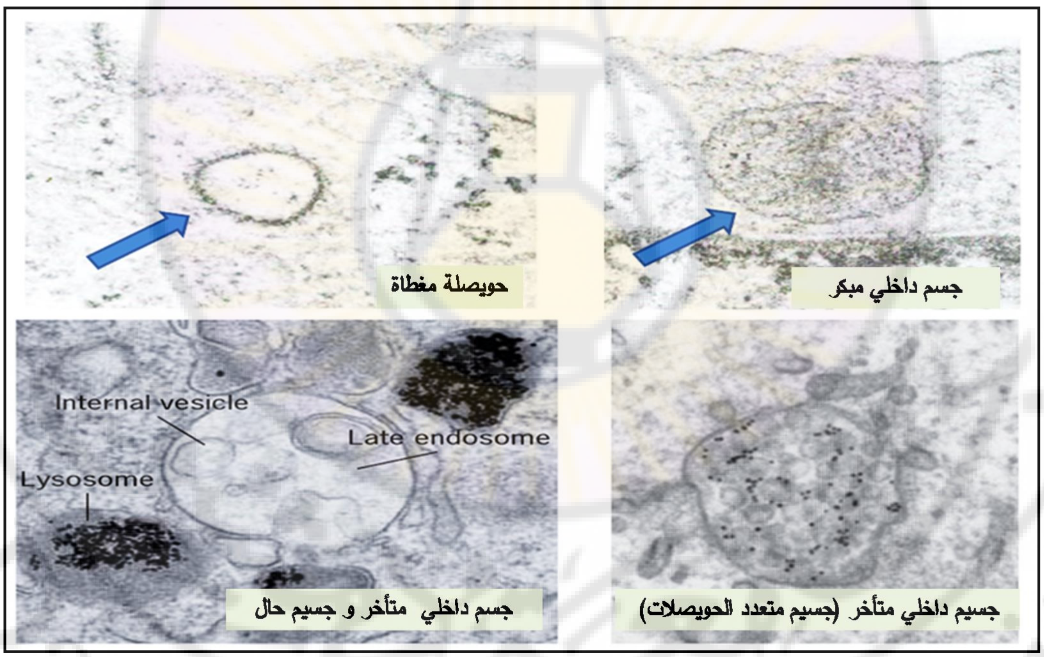
جُسَيْمات ذات شكل حويصلي نبيبي مغلفة بغشاء، يترافق وجودها مع الالتقام (الإدخال الخلوي) Endocytosis بوساطة المستقبلات، وتتغيير بنيتها باستمرار لكونها ناجمة عن التحام حويصلات الالتقام بحويصلات خاصة متبرعمة من مخرج جهاز غولجي. تتمثل وظيفتها في فصل المواد المدخلة عن طريق مستقبلاتها، ومن ثم فرز المستقبلات في حويصلة لإعادة استخدامها إلى سطح الخلية والاحتفاظ بمواد الالتقام (الشكل 3-40). وتتطلب إعادة استخدام المستقبلات أولاً فصل المواد الداخلة (الحمولة المستوردة) عن المستقبلات والبروتينات المرافقة لها؛ وثانياً، فرزها في حويصلة وإعادتها إلى غشاء الخلية. يُقدَّر عدد البروتينات المشاركة في تشكيل حويصلات الالتقام المغطاة ببروتين الكلاثرين Clatherin بنحو/30/ بروتيناً مختلفاً، لذا فهي بحاجة إلى آلية مخصصة لفصلها وفرزها.

وبخلاف الإيماس Exocytosis، يتطلّب الالتقام فرزاً في عدة حيّزات تدعى حيّزات الفرز Sorting Compartments أو ما يدعى بالجُسَيْمات الداخلية Endosomes. ويوجد نوعان من الحيّزات يطلق عليها جُسَيْمات داخلية مبكرة وجُسَيْمات داخلية متأخرة (الشكل 3-40).

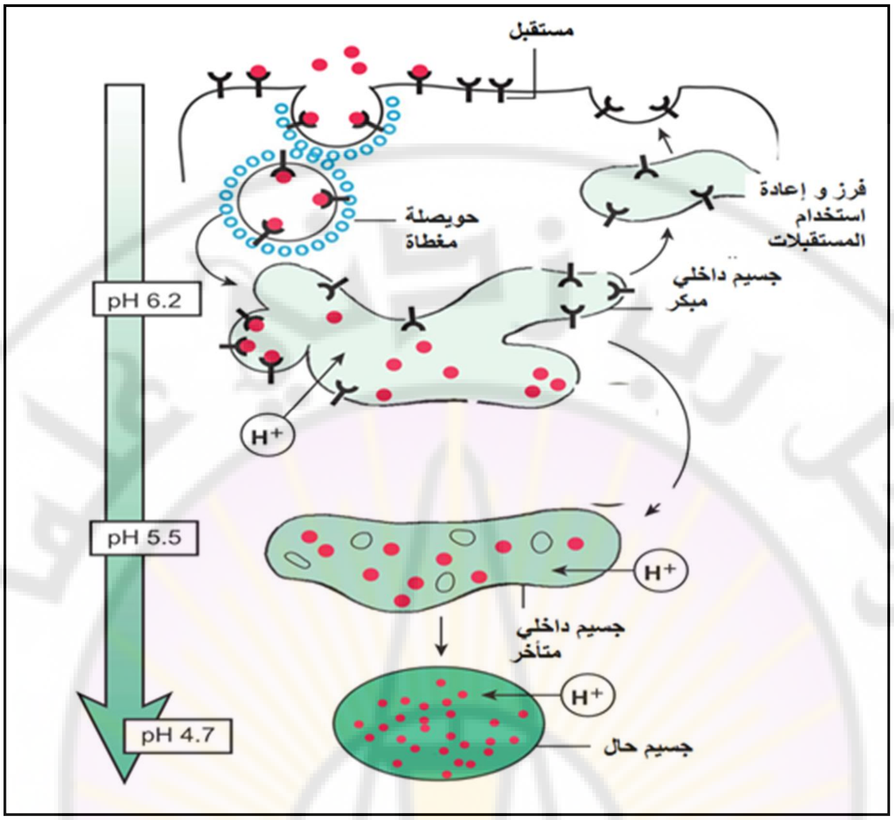
- الجُسَيْمات الداخلية المبكرةEarly Endosomes: وهي حويصلات مكوّنة من أجزاء نُبيبية (تحتوي على المستقبلات والبروتينات المرافقة لها) وحويصليّة (تحتوي المواد المُدخلة خلوياً) يتروواح قطرها بين /0.05 و 0.5/ ميكروناً. تنشأ من حويصلة إدخال الخلوي مغطاة بالكلاثرين ملتحمة بحويصلات نوعية من مخرج جهاز غولجي مشكّلةً الجُسَيْم الداخلي. عند التحام الحويصلات بعضها ببعضتنفصل الحمولة

عن مستقبلاتها، وهذا يعود إلى درجة الـ pH المنخفضة قليلاً في الجُسَيْم الداخلي المبكر /6.4–6.8/ عن درجة pH في الوسط خارج الخلوي /7–7.4/، وتُعدُّ هذه الحموضة مفتاح عملية الفرز (الشكل 3–41). يسهم نشاط بروتينات مضخة البروتون الموجودة في أغشية الجُسَيْم الداخلي في التفريق بين الجُسَيْمات الداخلية المبكرة والمتأخرة. لذا تتراوح حموضة الجُسَيْم الداخلي المبكر بين /6 و 6.8/ وعندما تصل درجة pH إلى أقل من /6/ فإن الجُسَيْم الداخلي المبكر يصبح متأخراً ويدعى أحياناً الجُسَيْم الحويصلي المتعدد Multi–Vesicular Body (MVB)، وهو جُسَيْم كروي يحتوي على العديد من الحويصلات اللمعية المتراصة بشدة.

- يلتحم الجُسَيْم الداخلي المتأخر Late Endosome في أغلب الحالات بحويصلة من الشبكة الغولجية البعيدة / المخرج تحتوي بشكل أساسي على إنزيمات هاضمة وبروتينات مضخة البروتون ويتحول إلى جُسَيْم حال بطرق متعددة. وهذا هو النموذج الأكثر شيوعاً لتشكيل الجُسَيْم الحال.



الشكل 3–40. يوضح الجُسَيْمات الداخلية بالمجهر الإلكتروني.



الشكل 3−41. يوضّح كيفية تشكل الجُسَيْمات الداخلية ودور درجة الحموضة في تحولها إلى جُسَيْمات حالّة.

IX.II.V. الجملة الغشائية الداخلية وحركة المرور الغشائية

Endomembrane System & Membrane Trafficking

الجملة الغشائية الداخلية شبكة من العُضيّات الغشائية (الشبكة السيتوبلازمية الخشنة والملساء وجهاز غولجي والجسميات الداخلية والحالّة وغشاء الخلية) متصلة بعضها ببعض وتتبادل المواد بسهولة فيما بينها، وتتمثل وظيفتها في تنظيم تصدير المواد (الإيماس) والاستيراد (الالتقام) من وإلى الوسط خارج الخلوي عبر حويصلات .

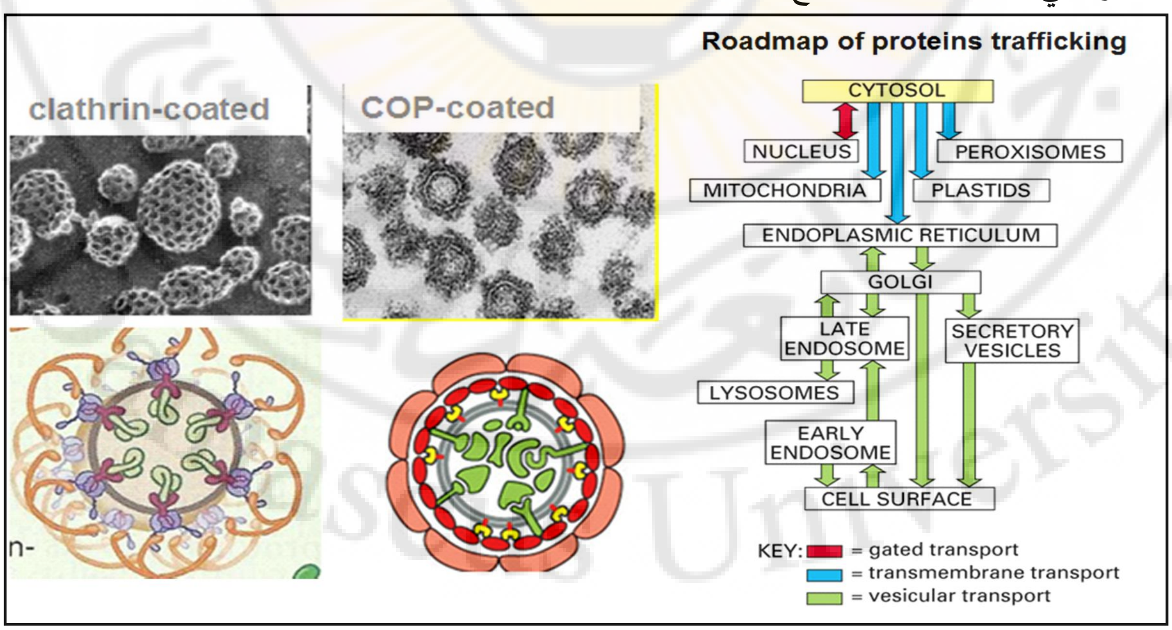
تستخدم الخلية ثلاثآليات لنقل الجزيئاتالكبيرة ولاسيّما البروتينات داخل الخلية بين العُضيّات فيما بينها وبين العصارة الخلوية والعُضيّات (الشكل 3−42).

1. النقل المبوب Gated Transport: بين السيتوبلازما والنواة.
2. النقل العابر للغشاء Transmembrane Transport: بين العصارة والمتقدّرات والجُسَيْمات البيروكسيدية والشبكة السيتوبلازمية.
3. النقل الحويصلي Vesicular Transport: بين الشبكة السيتوبلازمية وجهاز غولجي والجُسَيْمات الداخلية والحالّة وغشاء الخلية.

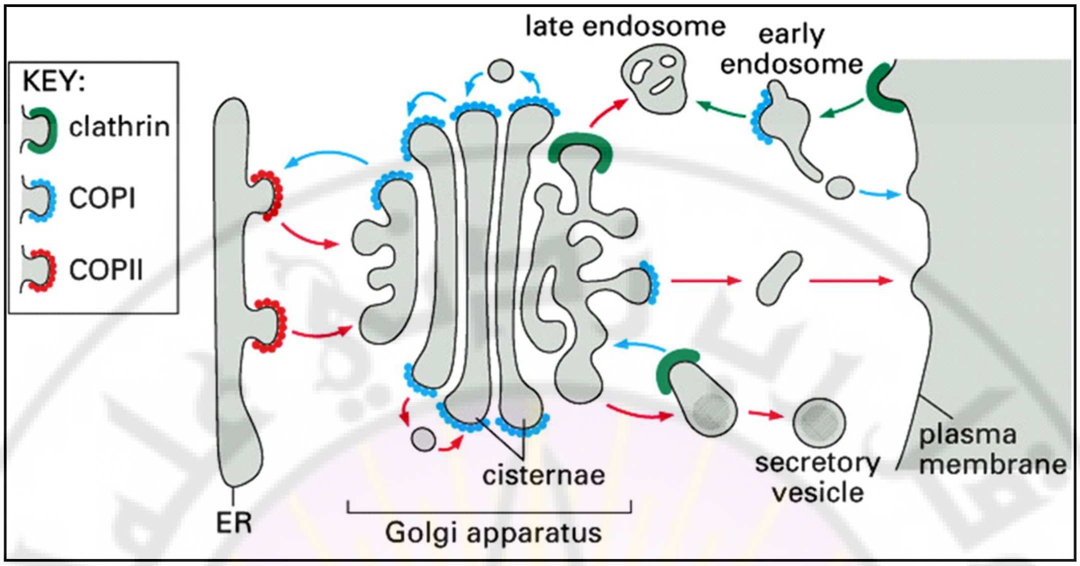
الحويصلات Vesicles هي حيّزات محاطة بغشاء تتحرك بين العُضيّات في الجملة الغشائية الداخلية ومسؤولة عن حمل المواد من عضية إلى آخرى، وعادة ما يطلق على آلية النقل بالحويصلات حركة المرور الغشائية Membrane Trafficking. وغالباً ما تُغطّى هذه الحويصلات بمعطف أو رداء من بروتينات متخصصة تسهم في استقرارها وثباتها، وأيضاً في نقلها عن طريق النبيبات الدقيقة إلى أماكنها المخصصة.

ويوجد ثلاثةأنواع من الحويصلات (الشكل 3-43) وجميعها تخضع لتسع مراحل معقّدة جداً من التشكّل والتغليف والنضج:

1. حويصلات مغطاة بغطاءمن بروتينات الكلاثرين (Clathrin) مسؤولة عن نقل مواد الالتقام من غشاء الخلية إلى الجُسَيْمات الداخلية والحالّة، ومسؤولة أيضاً عن نقل المواد من الشبكة الغولجية البعيدة/المخرج إلى الجُسَيْمات الحالّة والداخلية، وأيضاً عن النقل المنظم والأساسي (المباشر) للمواد الإفرازية أثناء الإيماس (الشكل 3-43).
2. حويصلات مغطاة بغطاء من بروتينات كوب II(COPII): مسؤولة عن نقل المواد التقدّميForward من الشبكة السيتوبلازمية إلى مدخل جهاز غولجي فقط (الشبكة الغولجية القريبة).
3. حويصلات مغطاة بغطاء من بروتينات كوب I (COPI): مسؤولة عن نقل المواد التقدمي بين الكييسات الغولجية وعن نقل المواد المخصصة لغشاء الخلية. وهي أيضاً مسؤولة عن النقل التراجعيReverse بين جميع عُضيّات الجملة الغشائية الداخلية.

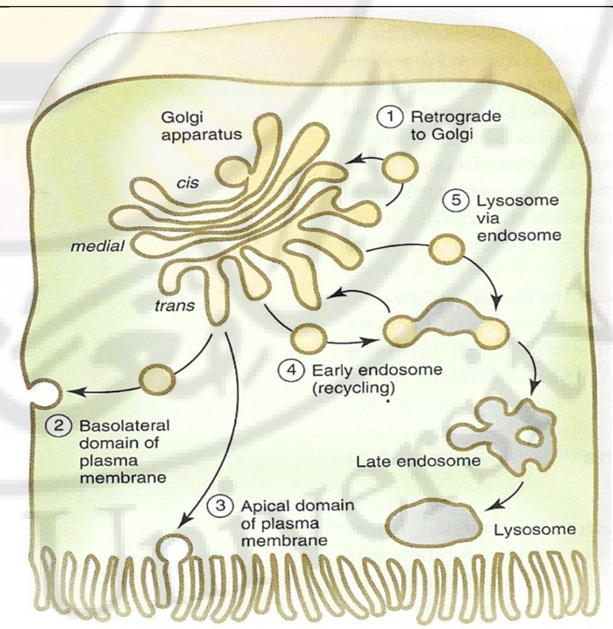


الشكل 3-42. آليات نقل المواد داخل الخلية (يمين)، وأنواع الحويصلات المغطاة (يسار).



الشكل 3-43. يوضح حركة المرور الغشائية الداخلية وأنواع الحويصلات المغطاة.

ويتم فرز المواد الموجودة في الشبكة الغولجية البعيدة (مخرج جهاز غولجي) في حويصلات مغطاة إلى خمسة أماكن وهي: (1) الكُيَيْسات الغولجية ويدعى النقل التراجعي (2) الغشاء القاعدي الجانبيBasolateral للخلية (3) الغشاء القميApical للخلية (4) الجُسَيْم الداخلي المبكر(5)الجُسَيْم الحال عن طريق الجُسَيْم الداخلي (الشكل 3-44).



الشكل 3-44. يوضح فرز وتوجه المواد المغادرة للشبكة الغولجية البعيدة (مخرج جهاز غولجي) عبر حويصلات إلى أماكنها 1-الكييسات الغولجية ويدعى النقل التراجعي، 2-الغشاء القاعدي الجانبي لغشاء الخلية،3-الغشاء القمي لغشاء الخلية، 4- الجُسَيْم الداخلي، 5-الجُسَيْم الحال عن الطريق الجُسَيْم الداخلي.

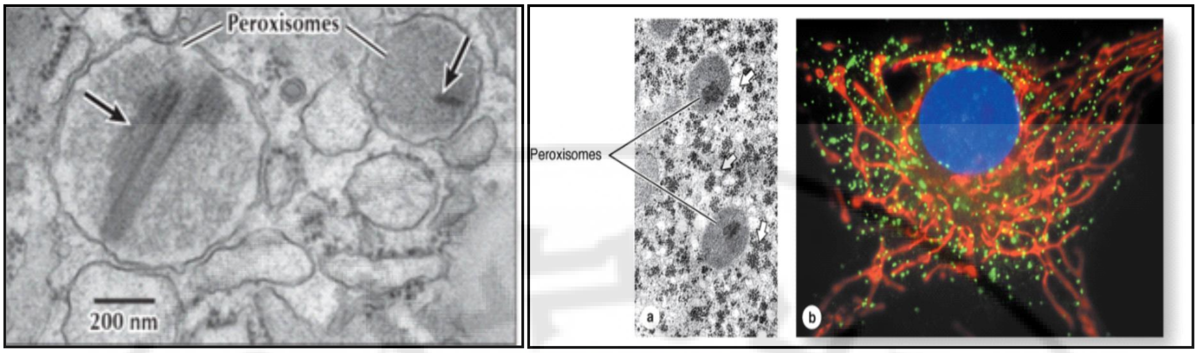
X.II.V.الجُسَيْمات البيروكسيدية (المؤكسدة) Peroxisomes

هي عُضيّات كروية مغلّفة بغشاء يتراوح قطرها بين /0.5–1.2/ ميكروناً (الشكل 3–45)، تشبه من إذ الشكل الجُسَيْمات الحالّة وتحتوي على مجموعة من الإنزيمات قد تصل إلى /50/ نوعاً، أهمّها، إنزيما البيروكسيداز والكاتالاز. تتكاثر بالانشطار وتحصل على بروتيناتها من الريبوزومات الحرة، علماً أنّ عملية تشكّل الجُسَيْم البيروكسيدي ما تزال غير مفهومة كليّاً. وتستخدم الجُسَيْمات البيروكسيدية الأوكسجين ولا تنتج ATP وتشارك في الاستقلاب الخلوي.

تؤكسد الجُسَيْمات البيروكسيدية المواد العضوية خاصة عن طريق إزالة سميّة بيروكسيد هيدروجينHydrogen Peroxide أو(H_2O_2) الناتج عن أكسدة الحموض الدسمة والمؤذي للخلية، والذي يتم التخلص منه مباشرة بواسطة إنزيم كاتالاز Catalase الموجود في الجُسَيْمات البيروكسيدية. إضافةً لذلك، تقوم الجُسَيْمات البيروكسيدية بأكسدة الجزيئات السامة المختلفة والأدوية المتناولة. توجد الجُسَيْمات البيروكسيدية بكثرة في الكبد والكلية، إذ يتخرب نحو /50%/ من إيثيل الكحول المتناول إلى خلات الألدهيد Acetic Aldehyde في الجُسَيْمات البيروكسيدية في خلايا الكبد. إضافةً لما سبق، كما تلعب الجُسَيْمات البيروكسيدية دوراً في عملية استحداث السكر Gluconeogenesis بدءاً من الأحماض الأمينية والمواد الدسمة.

تحتوي الجُسَيْمات البيروكسيدية على الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدسم، لذا تتم أكسدة بيتا لجميع الأحماض الدسمة ذات السلسلة الطويلة /18/ ذرة كربون أو أطول في هذه الجُسَيْمات قبل أكسدتها الكليّة في المتقدّرات، وتسهم مع الشبكة السيتوبلازمية الداخلية في تصنيع جزيئات الكولسترول Cholestrol وأملاح الصفراء المشتقة من جزيئات الكولسترول في الخلايا الكبدية.

ملحوظة: قد تظهر العديد من الاضطرابات نتيجة خلل في بروتينات الجُسَيْمات البيروكسيدية لكون هذه العُضيّات مسؤولة عن العديد من العمليات الاستقلابية. ويؤدّي خلل في أحد البروتينات الغشائية في هذه الجُسَيْمات إلى توقف نقل الأحماض الدسمة طويلة السلسلة لداخل جُسَيْمات الأكسدة، ومن ثمّ تتراكم هذه الأحماض الدسمة مما يؤدي إلى تلف في أغماد النخاعين في النسيج العصبي مسببة أعراض عصبية شديدة. ويسبب عوز إنزيمات الجُسَيْمات البيروكسيدية متلازمة زيلويغرZellWeger المميتة وشللاً عضلياً شديداً، وآفاتٍ في الكبد والكلية وخللاً في الجهاز العصبي المحيطي والمركزي.



الشكل 3–45. يوضّح الجُسَيْمات التأكسيدية بالكيمياء الخلوية المناعية (حبيبات خضراء اللون) (يمين)، والمجهر الإلكتروني النافذ (يسار)؛ (يشير السهم إلى وجود شكل شبه بللوري في الجُسَيْم التأكسدي).

XI.II.V. الجُسَيْمات المُحِلّة /المفكّكة للبروتيناتProteasomes

معقّدات بروتينية سيتوبلازمية ونووية غير غشائية موجودة بكثرة في الخلايا، يبلغ حجمها حجم وُحَيْدَة ريبوزومية صغيرة. تتمثل وظيفتها الأساسية بتحطيم وهضم البروتينات لمنع تراكماتها غير الطبيعية في الخلية، وأيضاً لإعادة استخدام الأحماض الأمينية المكوّنة للبروتينات وتزويد الخلية بمصدر دائم بالأحماض الأمينية.

تمتلك بنية إسطوانية مكوّنة من أربع حلقات مكدسة بعضها فوق بعض تشبه لحد كبير شكل البرميل أو العلبة مكوّنة من جزءٍ مركزي بمعامل تسدّم /S20/ وغطاء في كل نهاية يدعى قلنسوة بمعامل تسدّم /S20/، وتحتوي القلنسوة على جزيء منظم يتعرف على البروتينات المرتبطة بجزيئات بروتين اليوبيكوتين Ubiquitin. تشكل أجزاء الجُسَيْم معاً قناة صغيرة (بقطر 5 نانومتر تقريباً) إذ يتم تحطيم عديدات الببتيد عن طريق حلمهة الروابط الببتيدية التي تربط الأحماض الأمينية بعضها مع بعض (الشكل 3– 46).

واليوبيكوتين هو بروتين صغير يتكون من /76/ حمضاً أمينياً يكثر في العصارة الخلوية ويوجد في جميع الخلايا، وحافظ على بنيته أثناء عملية التطور،من الجراثيم حتى الإنسان، تتمثل وظيفته في الارتباط بالبروتينات المراد التخلص منها ووسمها حتى يتم تحطيمها في الجُسَيْمات المُحلِّلة / المفككة للبروتينات (الشكل3– 46).

تتخصّص الجُسَيْمات المُحلِّلة/المفككة للبروتينات بتحطيم وهضم البروتينات السيتوبلازمية والنووية التي تملك فترة حياة قصيرة جداً ويقدّر نصف عمرها Half Life بين ثوانٍ إلى دقائق ولاسيّما تلك البروتينات المشاركة في الآليات الخلوية الحساسة التي تتطلب دقةً وتنظيماً عالياً. على سبيل المثال، (الإنزيمات الاستقلابية المنظّمة للتفاعلات االكيميائية، البروتينات الإشارية والمراسيل والبروتينات المنظمة لدورة حياة الخلية وتمايزها

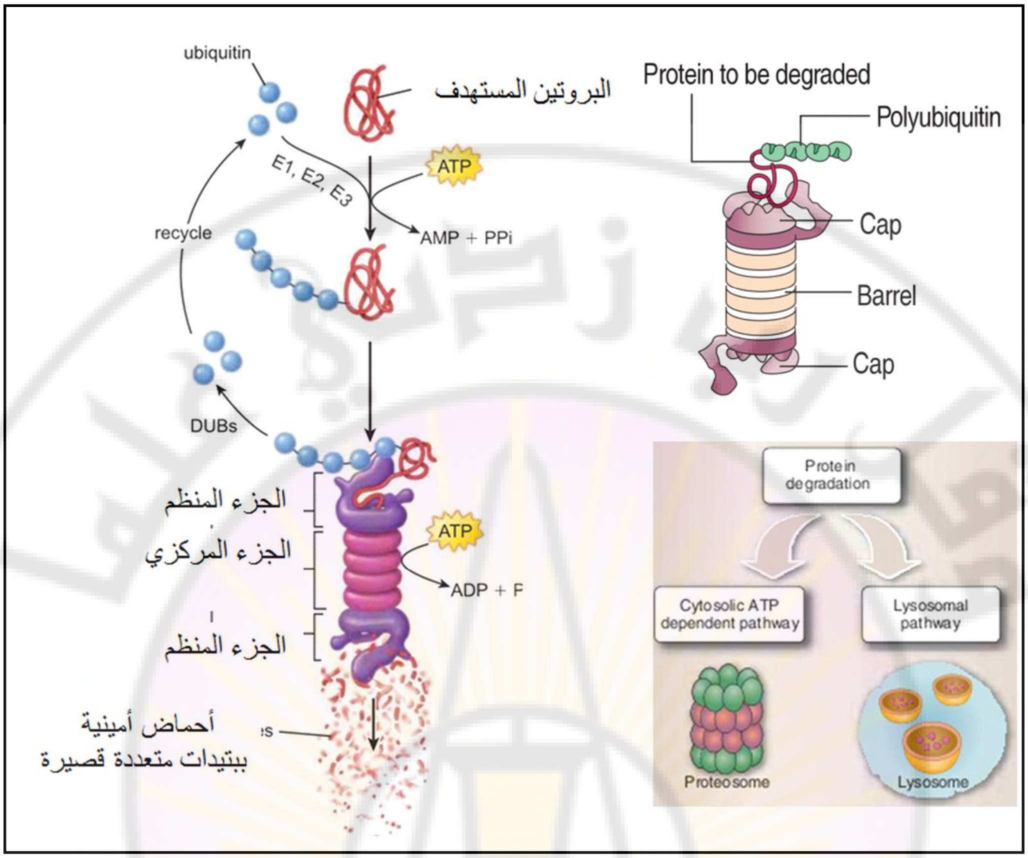
وموتها والبروتينات المنظمة لتضاعف الدنا والانتساخ والترجمة والبروتينات غير الطبيعية)، وكذلك البروتينات غير المطويّة Unfolded والطافرةMutated والبروتينات الفيروسية. أما الجُسَيْمات الحالّة، فهي متخصصة بتحطيم وهضم بروتينات الجملة الغشائية الداخلية، بما فيها تلك البروتينات التي تم إدخالها خلوياً.

آلية عمل الجُسَيْمات المُحلِّلة/المفككة للبروتينات:

تتعامل هذه الجُسَيْمات مع البروتينات كجزيئات مفردة، ويتم ذلك من خلال وسمها بالعديد من نسخ معقّد بروتيني صغيرة يدعى اليوبيكيوتين Ubiquitin. بينما تهضم الجُسَيْمات الحالّة مجموعة من المواد المقدمة للخلية أو كامل العُضيّات والحويصلات بإنزيمات البروتياز.

1. تقوم معقّدات إنزيمية بربط ثمالات الحمض الأميني الليزين Lysine في البروتينات المستهدفة بعدة جزيئات من اليوبيكيوتين، وبذلك يتشكل معقّد من متعدد اليوبيكيوتين والبروتين المراد التخلص منه.
2. يَتَعّرف الجزء المنظم للجُسَيْمات المُحللة للبروتينات على المعقّد ويتم تفكيكه مع استهلاك ATP .
3. ينقل اليوبيكيوتين البروتينات المراد تحطيمها إلى الجزء المركزي من الجُسَيْم، ويتحرر بعد ذلك ليعاد استخدامه مرة أخرى.
4. يتم تحطيم البروتينات إلى ببتيدات قصيرة وأحماض أمينية وتخرج إلى العصارة الخلوية.

ملحوظة: يؤدي توقّف عمل الجُسَيْمات المُحلِّلة/المفككة في الخلية الى تكدّسات بروتينية كبيرة تؤدي إلى إلحاق أذىً وضرر في الخلية وموتها. وقد تتراكم هذه التكدسات المحرَّرة من الخلايا الميتة في المطرس خارج الخلوي للنسيج، وتعرقل وظيفة النسيج كما في الدماغ مؤديةً إلى تنكس عصبي كما في مرض الزهايمر Alzheimerوداء هنتنغتونHuntington Disease اللذين ينجمان عن اضطراب عصبي ناتج في الأساس عن مثل هذه التكدّسات البروتينية.



الشكل 3-46. ويوضّح رسماً تخطيطياً لآلية تحطيم البروتينات عن طريق الجُسَيْمات المحللة/المفككة (يسار)، ووسم البروتين المراد تفكيكه بجزيئات بروتين اليوبيكويتين (أعلى يمين) وسبيلَيْ تحطيم البروتين عبر الجُسَيْم المحلّل أو الجُسَيْم الحالّ (أسفل يمين).

سادساً: المشتملات (المتضمنات) Inclusions

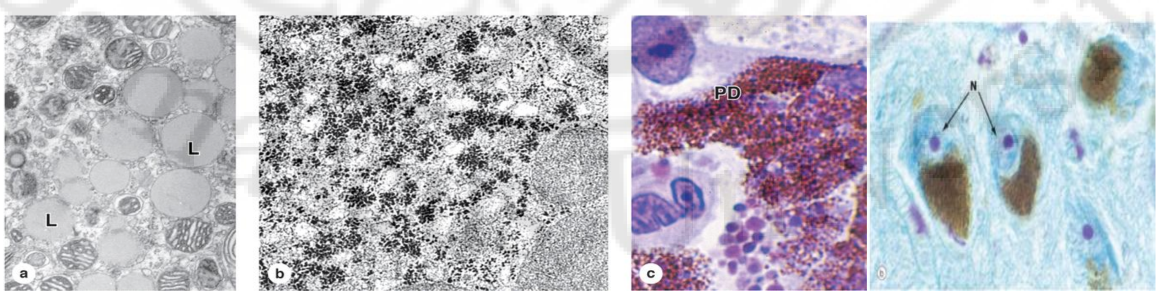
بخلاف عضيات الخلية، المشتملات هي بنىً سيتوبلازمية غير غشائية ممتلئة بجزيئات كبيرة لاتوجد في جميع الخلايا ومكوّنة من تراكم لمواد استقلابية أو مواد أخرى، وعادة ما تُعدُّ مكوّنات مؤقتة غير متحركة خالية من النشاط الاستقلابي أو تحتوي القليل من النشاط الاستقلابي، وهي لا تُعدُّ من العُضيّات الخلوية.

أهم وأكثر أنواع المشتملات شيوعاً هي:

1. **قطيرات دسمة Fat Droplets**: تكثر في الخلايا الشحمية وخلايا قشر الكظر والكبد وتبدو بالمجهر الإلكتروني النافذ كبنًى كروية صغيرة متجانسة غير غشائية. تتفاوت أحجامها، فقد تكون بنًى كبيرة أو صغيرة وقد يتراوح قطرها بين /1-15/ ميكروناً أو أكثر. تزول القطيرات الدسمة تاركةً فراغات خالية في

الخلايا نتيجة التحضير النسيجي في المقاطع البرافينية. وتحتوي الخلايا الدسمة بشكل عام على سيتوبلازما محيطية مملوءة بقطيرة دسمة كبيرة (الشكل 3−a47).

2. **حبيبات الغليكوجين:** تجمعات غير منتظمة غير غشائية تختزن الغلوكوز، وتظهر على شكل مواد كثيفة داكنة بالمجهر الإلكتروني، وتشاهد بشكل أساسي في خلايا الكبد والعضلات. تحتوي سيتوبلازما الخلية الكبدية على العديد من جزيئات مفردة /20−40/ نانومتر أو متجمعة كثيفة /120−200/ نانومتر تمثّل حبيبات الغليكوجين، وتبدو بالمجهر الإلكتروني داكنة بالقرب من الشبكة السيتوبلازمية الداخلية (الشكل 3−b47). يعدّ الغليكوجين مصدراً جاهزاً للطاقة وغالباً ما يكثر في الخلايا ذات النشاط الاستقلابي العالي، ويشارك الغليكوجين في خلايا الكبد في ارتفاع وانخفاض نسبة السكر في الدم بينما لا يشارك غليكوجين العضلات في ذلك.
3. **الترسبات الصباغية:** تشاهد في العديد من الخلايا ويمكن أن تحتوي على العديد من المواد المعقّدة كالمنصهرات الدسمة Lipofusion أو الميلانين. والمنصهرات الدسمة خليط من مواد معقّدة تنشأ من الأجسام المتبقية بعد الهضم في الجُسَيْمات الحالّة في الخلايا التي تعيش لفترة طويلة كالخلايا العصبية وخلايا عضلة القلب وقد يتجاوز قطرها /2−5/ ميكرون. يصل قطر حبيبة الميلانين الواحدةإلى نحو /0.5/ ميكروناً أو أكثر، وتوجد في خلايا بشرة الجلد وقرنية العين وجريبات الشعر وتتوضع فوق نوى الخلايا إذ تعمل على حمايتها من الضوء (الشكل 3− c47).
4. **حبيبات الهيموسدرين:** وهي ترسبات صباغية تحتوي على بروتين فيرتين Ferritin الذي يشكل معقّداً لتخزين الحديد. تبدو حبيبات الهيموسدرين بالمجهر الإلكتروني النافذ كثيفة جداً بينما تبدو بالمجهر الضوئي بنيّة اللون تشبه المنصهرات الدسمة، ويصل قطر الحبيبة الواحدة إلى نحو /0.5/ ميكرون.تحتوي الخلايا الكبدية المبينة هنا على مناطق سيتوبلازمية كبيرة مملوءة بترسبات صباغية يعتقد بأنها تمثل الهيموسدرين (الشكل3−47 d).



الشكل3−47. صورة توضيحيّة لأنواع المشتملات الخلوية. (a): قطيرات شحمية. (b): حبيبات الغليكوجين. (c):ترسبات هيموسدرينية في البلاعم. (d): حبيبات الميلانين.

خاتمة

اطلعنا في هذا الفصل على التقانات المختلفة المستخدمة سواءً لتمييز الخلايا طلائعيات النوى أم لدراسة عُضيّات الخلايا حقيقيات النوى، وعرفنا وظيفة كل من العضيات وكيف تعمل مع العضيات الأخرى لأداء الوظائف المتعدّدة التي تقوم بها الخلايا.

والخلية هي الوحدة الأساسية في بناء الكائن الحي، وبغض النظر عن أنواعها وأشكالها وأبعادها والمكوّنات التي تحتويها بما في ذلك الجزيئات والمعقّدات الكبيرة والعُضيّات في خلايا بدائيات وحقيقيات النوى إلا أننا لم نكن لنستطع فهم ما يجري في الخلية ومعرفة آليات عملها والدور الذي تقوم بهلولا وجود تقنيات وطرائق عالية الدقة ونوعية لدراستها وتقصي بنيتها ووظيفتها.

وتكتسب بنية وصفات العُضيّات الخلوية (شكل وتوزع وكمية وأماكن توضّعها في الخلية) أهمية بالغة جداً في تحديد نوع الخلية ووظائفها، وتقود نحو فهم أعمق للشذوذات التي تحصل في وظائف الخلايا والأمراض المرافقة لذلك.

ونختم الفصل الثالث بالجدول 3-4، الذي يلخّص بنية العُضيّات الخلوية بالمجهرين الضوئي والإلكتروني، إضافةً إلى ذكر بعض الأمراض التي تُعزى لخلل أو اضطراب في وظيفة هذه العُضيّات.

نوع العضيّة	النواة	النويّة	الغشاء الخلوي
الحجم بالميكرون	10–3	2–1	سماكة: 0.008–0.01
المجهر الضوئي	أكبر العضُياّت وتمتلك حدوداً مميزّة وتحتوي على نويةّ وكروماتين.	منطقة قاعدية التلونّ دائرية الشكل، تظهر في الخلية خلال الطور البيني.	غير مرئي.
المجهر الإلكتروني	محاطة بغشاءين (الغلاف النووي) تحتوي على معقّدات المسام النووية ومسافة حول نووية، فيها مناطق كثيفة تمثّل الكروماتين المغاير ومناطق شفافة منتشرة تمثّل الكروماتين الحقيقي.	بنية غير محاطة بغشاء كثيفة تحتوي على جزء حبيبي وجزء ليفي.	تتكونّ أغشية العضُياّت والغشاء الخلوي من طبقتين داخلية وخارجية كثيفتين الكترونياً بينهما طبقة شفافة إلكترونياً.
الوظيفة	تمتلك برنامج عمل الخلية ومخزن الجينات.	تصنيع الرنا الريبوزومي، تجميع الوحدات الريبية الفرعية، تنظيم دورة حياة الخلية.	نقل الجزيئات والأيوّنات، التعرف على الإشارات، الاتصال (خلية–خلية) و (خلية – مطرس).
أمثلة على ارتباطها بالأمراض	الأمراض الوراثية نتيجة طفرات تحدث بسبب الظروف البيئية.	متلازمة الشيخوخة، خلل وظيفي في دورة حياة الخلية قد يؤدي إلى تشكلّ الأورام.	التليفّ الكيسي، متلازمة سوء الامتصاص المعوي، عدم تحملّ الحليب.

RER	SER	جهاز غولجي	حويصلات إفرازية
مساحة 5–10 ميكرون مربع	منتشرة في السيتوبلازما	مساحة 5–10 ميكرون مربع	1 – 0.01
تبدو كمنطقة قاعدية اللون في السيتوبلازما.	غير مرئية، عندما تكثر في السيتوبلازما تبدو كمنطقة محبةّ للإيوزين.	يظهر بوضوح بالمجهر متباين الطور، لا يتلون بالملونات العامة.	تبدو واضحة عندما تكون كبيرة كما في البنكرياس.
صفائح مسطّحة وأكياس ونبيبات من الأغشية تلتصق بها الريبوزومات.	صفائح مسطحة وأكياس ونبيبات من الأغشية دون ريبوزومات.	صفائح غشائية مسطحة ومكدّسة قريبة من أحد جوانب النواة.	حويصلات عديدة صغيرة نسبياً محاطة بغشاء، تكون ذات قطر منتظم، وغالباً ما تكون في أحد أقطاب الخلية.
تشارك في ترجمة الرنا المرسال، وتصنيع البروتينات المخصصة للإفراز الخارجي أو المخصصة للأغشية، تشارك في إجراء تعديلات كيميائية على البروتينات وتصنيع الشحوم الغشائية.	مسؤولة عن استقلاب الشحوم والستيروئيدات.	إجراء تعديلات كيميائية على البروتينات، فرز وتعليب الجزيئات المفرزة ونقلها إلى عضياّت أخرى.	نقل وتخزين البروتينات المعدّة للإفراز الخارجي exocytosis.
مرض تكونّ الغضروف الكاذب، مرض ترسب فسفات الكالسيوم البلوري.	مرض اختزان الشبكة السيتوبلازمية الداخلية.	داء الكلية متعدّ الكيسات،.	أجسام ليفية في داء باركنسون (الشلل الرعاشي).

المتقدّرات	جُسَيْمات داخلية	جُسَيْمات حالّة	الجُسَيْمات البيروكسيدية
(7–2) X (2–0.2)	0.5 – 0.02	0.5 – 0.2	0.5 – 0.2
تبدو واضحة كنقاط داكنة في خلايا الكبد وتتلون بصبغة Janus Green.	غير مرئي.	مرئية عند استخدام طرق انزيمية بالكيمياء الخلوية النسيجية	مرئية عند استخدام طرق إنزيمية بالكيمياء الخلوية النسيجية.
عضيةٌ لها غشاءان داخلي وخارجي بشكل طيّات عديدة (أعراف)، ينتظم الغشاء الداخلي كأعراف نبيبية في الخلايا المفرزة للستيروئيدات.	بنى نبيبية حويصلية لها لمعات فيها مواد شفافة إلكترونياً.	حويصلات محاطة بغشاء كثيف الكترونياً	حويصلات محاطة بغشاء، لها مركز شبه كريستالي كثيف الكترونياً.
تزويد الطاقة (الفسفرة التأكسدية – ATP) مسؤولة عن بدء الموت الخلوي المبرمج.	نقل المواد الداخلة إلى الخلية وتشكيل الجُسَيْمات الحالّة.	هضم الجزيئات الكبيرة	الهضم التأكسدي للأحماض الدسمة.
الاعتلال العضلي الميتوكوندري.	عوز مستقبل مانوز 6 فسفات.	أمراض اختزان الجُسَيْمات الحالّة	متلازمة زيل ويغر.

الهيكل الخلوي	الريبوزومات	غليكوجين	قطريات الشحم
0.025 – 0.006	0.025	0.04 – 0.01	5 – 0.2
تبدو الياف الهيكل الخلوي واضحة عندما تنتظم في بنى كبيرة كاالليفات العضلية.	غير مرئي.	تبدو كمنطقة أرجوانية تتلون بصبغة أزرق التولويدين.	تبدو واضحة في حال كونها كبيرة جداً، وكفجوات فارغة نتيجة انحلال الشحم أثناء تحضير العينة.
تبدو مرتبط طويلة وخيطية ملونة يختلف قطرها حسب نوعها.	نقاط صغيرة داكنة في العصارة الخلوية، يظهر بعضها مرتبطاً بالشبكة السيتوبلازمية الداخلية.	مشتملات غير محاطة بغشاء تبدو كحبات عنب كثيفة.	مشتملات غير محاطة بغشاء تبدو كمناطق فارغة أو فجوات داكنة ملونّة بالأوزميوم.
حركة الخلايا والالتصاق الخلوي، النقل داخل الخلايا، التحكم في شكل الخلية.	تصنيع البروتينات من خلال ترجمة الرنا المرسال.	مخزن مؤقت للغلوكوز في الكبد والعضلات.	مخزن للأحماض الدسمة المؤسترة كمركبات عالية الطاقة.
متلازمة انعدام حركة الأهداب، داء ألزهايمر.	توثّر العديد من الصادات الحيوية (جنتمايسين وستريبتومايسين) بشكل انتقائي في ريبوزومات بعض الجراثيم.	نقص سكر الدم كبدي المنشأ.	أمراض اختزان الدهون، تشحمّ الكبد.

الفصل الرابع

بنية ووظيفة النواة

STRUCTURE & FUNCTION OF THE NUCLEUS

المحتويات Contents

أولاً. مقدِّمة Introduction

تُعدُّ النواة أكبر عضيات الخلايا حقيقيات النوى، حيث يبلغ متوسط قطرها في خلايا الثدييات نحو /6/ ميكرون، كما تُعدُّ من أهم العضيات من حيث الوظيفة لكونها مخزناً لمعظم المادة الوراثية للخلية.

يعد توضع المادة الوراثية ضمن النواة وانتظامها بشكل جزيئات خطية من DNA أحد أبرز سمات حقيقيات النوى التي تميزها من بدائيات النوى.

يختلف شكل النواة ومكان توضعها ضمن الخلية باختلاف الأنماط الخلوية، إلا أنه في معظم الخلايا تأخذ النواة الشكل الكروي أو البيضوي، إذ يؤمن هذا الشكل المدمج Compact أفضل قيمة لنسبة السطح إلى الحجم.

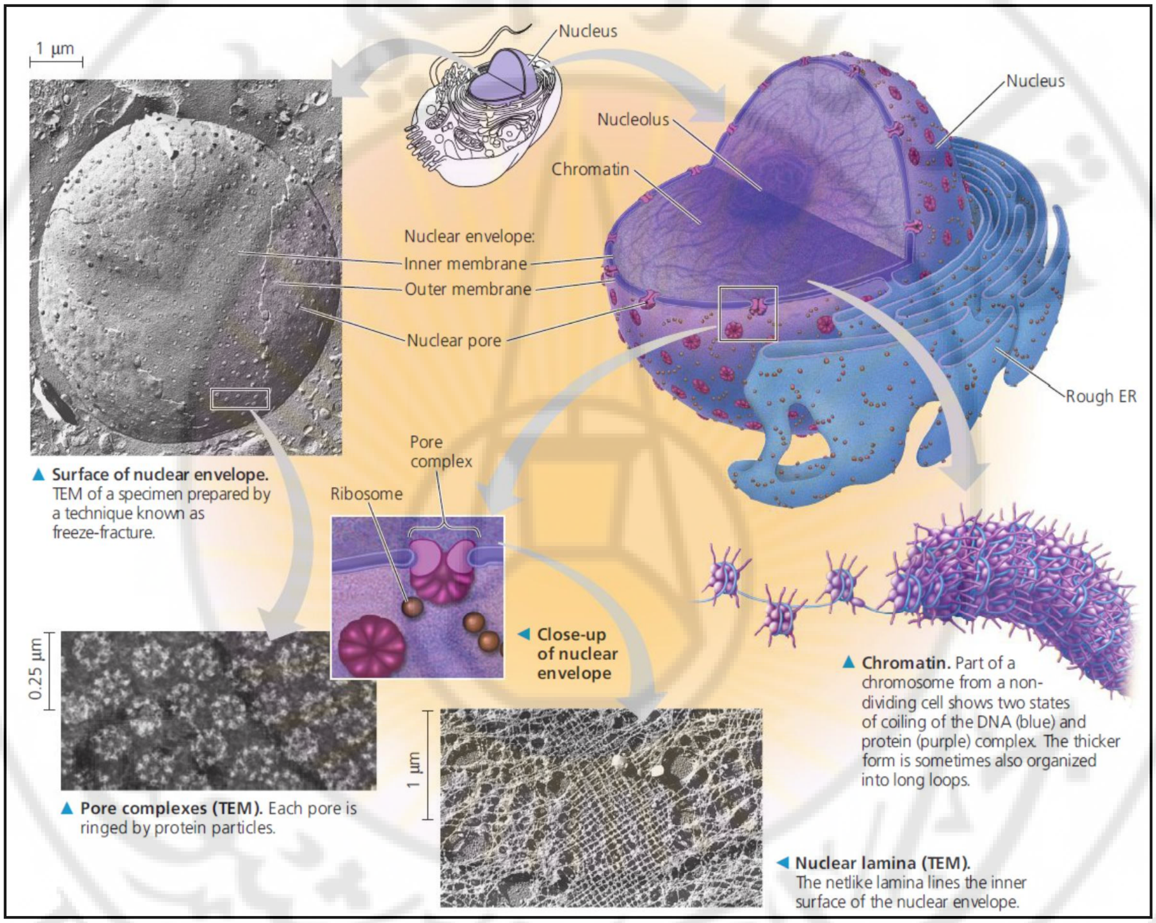
يضبط DNA (الجينوم Genome) النووي خصائص وسمات الخلايا وينظم جميع وظائفها الاستقلابيّة من نمو وانقسام وغيرهما. تحوي نوى خلايا الفرد DNA نفسه بكافة جيناته، وبحسب النمط الخلوي تكون بعض الجينات قيد العمل Turned On بينما تكون جينات أخرى متوقفة عن العمل Turned Off. تصطنع الجينات العاملة مجموعة من البروتينات عبر وسيط من RNA هو mRNA (المرسال)، حيث تحدد البروتينات المصنعة في كل خلية بنيتها والوظائف التي تقوم بها.

لا يمكن رؤية جزيئات DNA ضمن النواة حتى ولو فحصت بالمجهر الإلكتروني، والذي يمكن مشاهدته هو الكروماتينChromatin الذي يتألف من DNA المرتبط بمجموعة من البروتينات أهمها الهيستونات. يبدو الكروماتين تحت المجهر الإلكتروني ذا بنية خيطية Threadlike حبيبية المظهر، قادرة على الالتفاف لتشكل بنى تشبه الحبال Rodlike تدعى الصِبغيات Chromosomes وذلك قبيل البدء بالانقسام الخلوي ويمكن مشاهدتها بالمجهر الضوئي.

يكون الكروماتين ضمن النواة مغموراً بسائل لزج يدعى البلازما النووية Nucleoplasm، التي تشبه في تركيبها السيتوبلازما، ولكن تختلف عنها بدرجة حموضتها (pH) مما يشير إلى اختلاف بعض مكوناتها عن مكونات السيتوبلازما.

وعند الفحص المجهري للنواة يمكن رؤية منطقة (أو عدة مناطق) كثيفة، تعرف هذه المنطقة بالنويّةNucleolus، حيث يتم إنتاج نمط آخر من RNA هو rRNAs (الريبي) الذي يتم ربطه إلى مجموعة من البروتينات لتشكيل وُحَيْدَات Subunits الجُسَيْم الريبي Ribosome (الريبوزوم).

تحاط النواة بغشاء مضاعف يدعى الغلاف النووي Nuclear Envelope، يفصل محتواها عن السيتوبلازما مؤدياً دور الحاجز الذي يمنع الانتشار الحر للجزيئات المختلفة بين البلازما النوويّة والسيتوبلازما. يحوي الغلاف النووي على عددٍ كبير من الثقوب (المسامات) النوويّة، لكل منها بنية بروتينية معقّدة تعرف بمعقّد الثقب النوويNuclear Pore Complexe واختصاراً (NPC)، وهي القنوات الوحيدة التي يمكن للجزيئات الكِبَرِيَّة أن تسلكها لتنتقل بين النواة والسيتوبلازما.



الشكل 4−1. بنية النواة وغلافها.

تمثيل للنواة Nucleus وغلافها Nuclear envelope والنويّة Nucleolus والكروماتين Chromatin، بالإضافة إلى صور بواسطة المجهر الإلكتروني الماسح لسطح الغلاف Surface of Nuclear Envelope ولمعقّدات الثقوب النوويّة Pore complex ولشبكة ألياف الصفيحة النوويّة Nuclear Lamina. لاحظ تكوّن الغلاف النووي من غشاءين داخلي Inner Membrane وخارجي Outer Membrane واستمرار الغشاء الخارجي مع أغشية الشبكة البلازمية الداخلية ER.

يستعرض هذا الفصل البنى المختلفة المكونة للنواة مركّزاً على بنية الثقوب النووية وآلية النقل عبر هذه الثقوب، كما يعالج بشيء من التفصيل الجينوم النووي من حيث آلية رزمه ضمن النواة وأشكاله المختلفة من

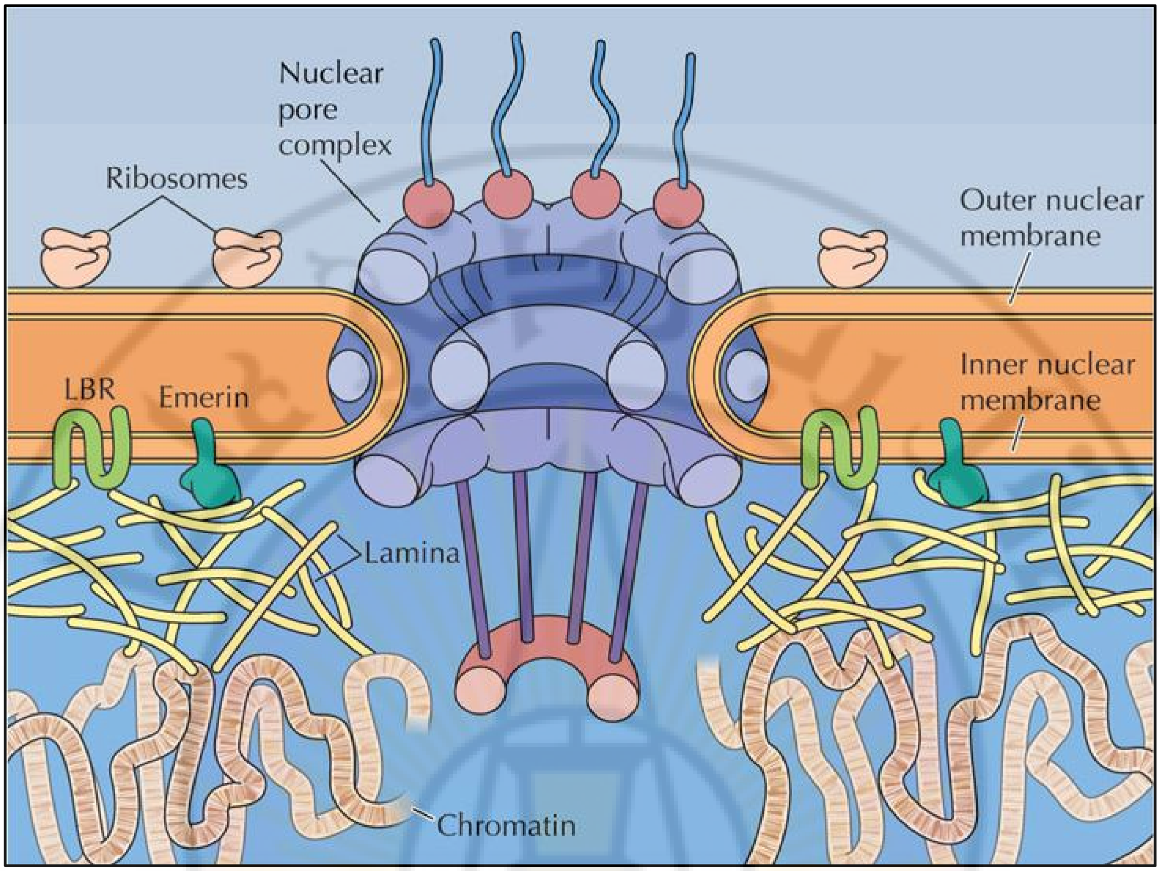
كروماتين وصِبغيات ومكوناته من تسلسلات مع التركيز على بنية الجينات المُرمِّزة للبروتينات وعلى آلية انتساخها.

ثانياً. الغلاف النووي Nuclear Envelope

يتكون الغلاف النووي من غشاءين؛ الغشاء النووي الداخلي Inner Nuclear Membrane، والغشاء النووي الخارجي Outer Nuclear Membrane، تشبه بنيتهما بنية أغشية الخلية المختلفة حيث يتألف كل منهما من طبقتين من الفوسفوليبيد حاويتين على أنواع مختلفة من البروتينات (انظر الفصل الخامس).

يحيط الغشاء الداخلي بمكونات النواة ويعزلها تماماً عن المحيط بينما يستمر الغشاء الخارجي مع أغشية الشبكة البلازمية الداخلية الخشنة، ويتشارك معها في التركيب الكيميائي وفي الوظيفة حيث يترصع مثلها بالجُسَيْمات الريبية، بينما تختلف بروتينات الغشاء الداخلي عن تلك الموجودة في الغشاء الخارجي، وتكون نوعية وخاصة بالنواة. يفصل بين الغشاءين المتجاورين الداخلي والخارجي، مسافة تقدر بنحو /10-50/ نانومتر تعرف بالفراغ حول النواة Perinuclear Space أو بلمعة الغلاف النووي Nuclear Envelope Lumen. تستمر هذه اللمعة مع لمعة الشبكة البلازمية الداخلية، وتعمل كما هي حال الأخيرة كمخزن لأيونات الكالسيوم. يلتحم الغشاءان النوويّان عند معقّدات الثقوب النووية المسؤولة كما ذكر سابقاً عن النقل النووي السيتوبلاسمي Nucleocytoplasmic Trafficking (الشكل 4-1).

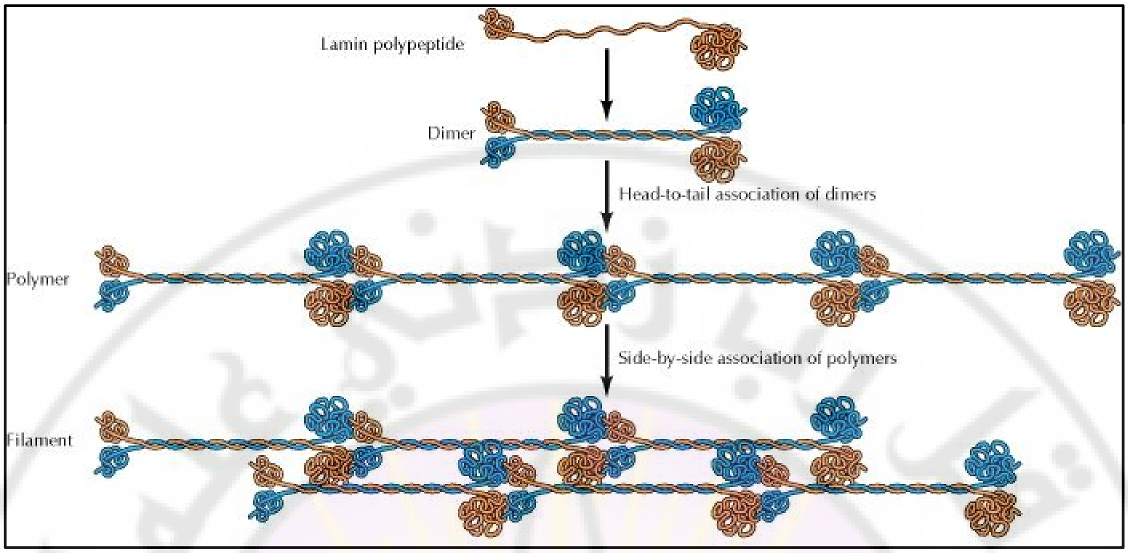
تتوضع تحت الغشاء النووي الداخلي بنية تعرف بالصفيحة النوويّة Nuclear Lamina وهي عبارة عن شبكة من البروتينات الليفية المنسوجة بدقة التي تؤمن دعماً بنيوياً للغلاف النووي وللنواة ككل (الشكل 4-1). تتألف الصفيحة النوويّة من نمطين من البروتينات؛ النمط الأول بروتينات اللامين Lamins المشكّلة للصفيحة بحد نفسها، والنمط الثاني مجموعة من البروتينات الرابطة للغشاء وظيفتها تثبيت بروتينات اللامين إلى السطح الداخلي للغشاء النووي.



الشكل 4-2. تمثيل لجزء من الغلاف النووي.

لاحظ معقّد الثقب النووي Nuclear pore complex والغشاءين النوويين الداخلي والخارجي وبينهما فراغ يعرف بلمعة الغلاف النووي. لاحظ ارتباط الجُسَيْمات الريبية Ribosomes إلى السطح الخارجي للغشاء النووي الخارجي، وارتباط الصفيحة النووية Lamina المؤلفة من شبكة من ألياف اللامين إلى السطح الداخلي للغشاء النووي بوساطة مجموعة من البروتينات الرابطة للغشاء كالإميرين Emerin وLBR. لاحظ ارتباط ألياف الكروماتين Chromatin إلى ألياف الصفيحة النووية.

تحوي معظم خلايا الثدييات أربعة بروتينات من نمط اللامين تعطى الرموز A وB1 وB2 وC، تتراوح الكتلة الجزيئية النسبية Relative Molecular Mass(*Mr.*) لكل منها بين /60 و80/ كيلو دالتون، وهي بروتينات ليفية تنتمي لمجموعة الألياف المتوسطة Intermediate Filaments، تشبه تلك التي تدخل في تركيب الهيكل الخلوي Cytoskeleton (انظر الفصل السادس). وكما هي حال الألياف المتوسطة الأخرى، ترتبط بروتينات اللامين بعضها مع بعض لتشكل الألياف، إذ يتآثر في البداية جزيئان من اللامين لتشكيل ثنائي قُسَيْم Dimer لا تلبث بعدها ثنائيات القُسَيْم أن ترتبط معاً لتشكل عديدات قُسَيْم ويجتمع بعضها مع بعض مشكّلة ألياف الصفيحة النووية.



الشكل 4-3. تمثيل لكيفية ارتباط بروتينات اللامين معاً لتشكيل ألياف الصفيحة النوويّة.
لاحظ تشكل ثنائيات القُسَيْم Dimer أولاً، ومن ثم عديدات القُسَيْم Polymer التي تجتمع معاً مشكلة الألياف Filament المتوسطة اللازمة لبناء شبكة الصفيحة النووية.

تؤدي الصفيحة النوويّة، بالإضافة إلى الدعم البنيوي للغشاء، أدواراً مهمة في تثبيت خيوط الكروماتين داخل النواة وفي إرساء الثقوب النوويّة في الغلاف النووي، كما تسهم بشكل كبير في حادثتي تضاعف الدنا DNA Replication والانقسام الخلوي، حيث تشير الكثير من المعطيات إلى دورها الرئيس في تشدف Fragmentation الغشاء النووي وإعادة تشكله من جديد في الأطوار المختلفة للانقسام النووي (الشكل 4-2).

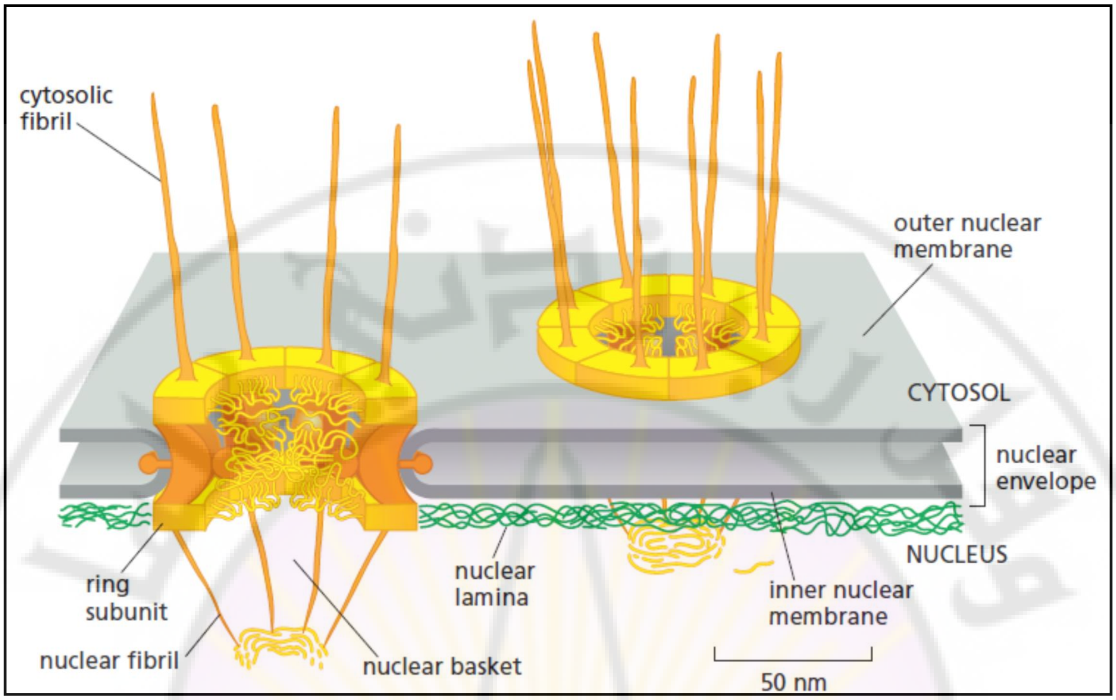
ثالثاً. معقّدات الثقوب النووية Nuclear Pore Complexes

وهي عبارة عن معقّدات بروتينية ضخمة جداً، تقدر كتلتها الجزيئية النسبية بنحو /125/ مليون دالتون أي أكبر بثلاثين مرة من كتلة الجُسَيْم الريبي، يتحد عندها الغشاءان النوويّان الداخلي والخارجي، إذ تبدو كقنوات أسطوانية عابرة للغلاف النووي ذات قطر واسع جداً يقدر بحوالي /120/ نانومتر (120 nm)، هذا القطر الكبير للثقب النووي يكفي لعبور البروتينات إلى النويّة وخروج وُحَيْدَات الريبوزوم منها.

يوجد نحو /3000/ إلى /4000/ من معقّدات الثقوب النوويّة في الغلاف النووي لخلايا الثدييات، يمكن لهذا العدد أن يختلف باختلاف الأنماط الخلويّة، وباختلاف النشاط الاستقلابي للنواة. تعرف البروتينات المشكّلة لمعقّدات الثقوب النوويّة بالنكليوبورين Nucleoporins وهي عائلة من البروتينات تضم /30/ بروتيناً

مختلفاً تدخل جميعها في تشكيل معقّدات الثقوب النووية، إذ يتألف كل معقّد من نسخ عديدة من بروتينات النكليوبورين الثلاثين، يصل مجموعها إلى نحو /456/ جزيئاً بروتينيّاً.

استطاعت الدراسات البنيوية التفصيلية لمعقّدات الثقوب النوويّة، بما فيها دراسات المجهر الإلكتروني والدراسات الحاسوبية، وضع نموذج للبنية ثلاثية الأبعاد لمعقّد الثقب النووي. يتألف الثقب النووي بحسب هذا النموذج من بنية ثمانية الأضلاع تنتظم حول قناة، تتصل هذه الأضلاع معاً لتشكل حلقتين Rings، واحدة عند السطح النووي والأخرى عند السطح البلاسمي. ترتبط هاتان الحلقتان المضلعتان ضمن الغلاف النووي في موقع اتحاد الغشاءين النوويين الداخلي والخارجي. تمتد من هذه البنية ألياف بروتينية في كلا الاتجاهين السيتوبلاسمي والنووي. تلتقي الألياف الممتدة باتجاه داخل النواة معاً، مشكلة بنية منتظمة تشبه السلة Basketlike تُعرَف بالسلة النوويّة Nuclear Basket، بينما تبقى الألياف الممتدة باتجاه السيتوبلازما حرة، آخذةً أشكالاً تشبه اللوامس أو المجسات Tentacle–Like. تحوي البروتينات التي تبطن الثقب النووي على مجالات عديدة غير منظمة Unstructured Regions، والتي يعتقد أنها تشكل بنية من الخيوط المتشابكة بشكل عشوائي ومتموّجة بما يشبه الأعشاب البحرية ضمن المحيط. تملأ هذه البنية من الخيوط المتشابكة لمعة القناة وتمنع مرور الجزيئات الكِبَرِيَّة بشكل حر عبر الثقوب النوويّة، بينما تستطيع الجزيئات الصغيرة أن تنزلق بسهولة من بين هذه الخيوط، ومن ثمّ يمكن لها العبور بحريّة من وإلى النواة (الشكل 4–4).



الشكل 4-4. تمثيل لمعقّدات الثقوب النووية.

لاحظ كيف يتحد الغشاءان النوويان الداخلي والخارجي عند الثقب النووي وكيف يتثبت معقّد الثقب النووي بينهما. لاحظ الحلقتين النوويّة والبلازمية كل منهما مثمن الأضلاع، وكيف تمتلئ القناة الرئيسة للثقب النووي بخيوط متشابكة من بروتينات غير منظمة البنية تغلق القناة جزئياً وتمنع العبور الحر للجزيئات الكِبَرِيَّة عبر معقّد الثقب النووي.

رابعاً. النقل عبر الثقوب النوويّة Transport Through Nuclear Pores

تؤدي معقّدات الثقوب النوويّة دوراً رئيساً في فيزيولوجية جميع الخلايا حقيقية النوى، وذلك بضبطها لحركة عبور الجزيئات بين السيتوبلازما والنواة، إذ تُعدُّ هذه الثقوب القنوات الوحيدة التي يمكن للجزيئات القطبية الصغيرة وللأيونات وللجزيئات الكِبَرِيَّة من بروتينات وجزيئات الرنا RNAs ولوُحَيْدَات الجُسَيْم الريبي أن تسلكها لتنتقل بين النواة والسيتوبلازما.

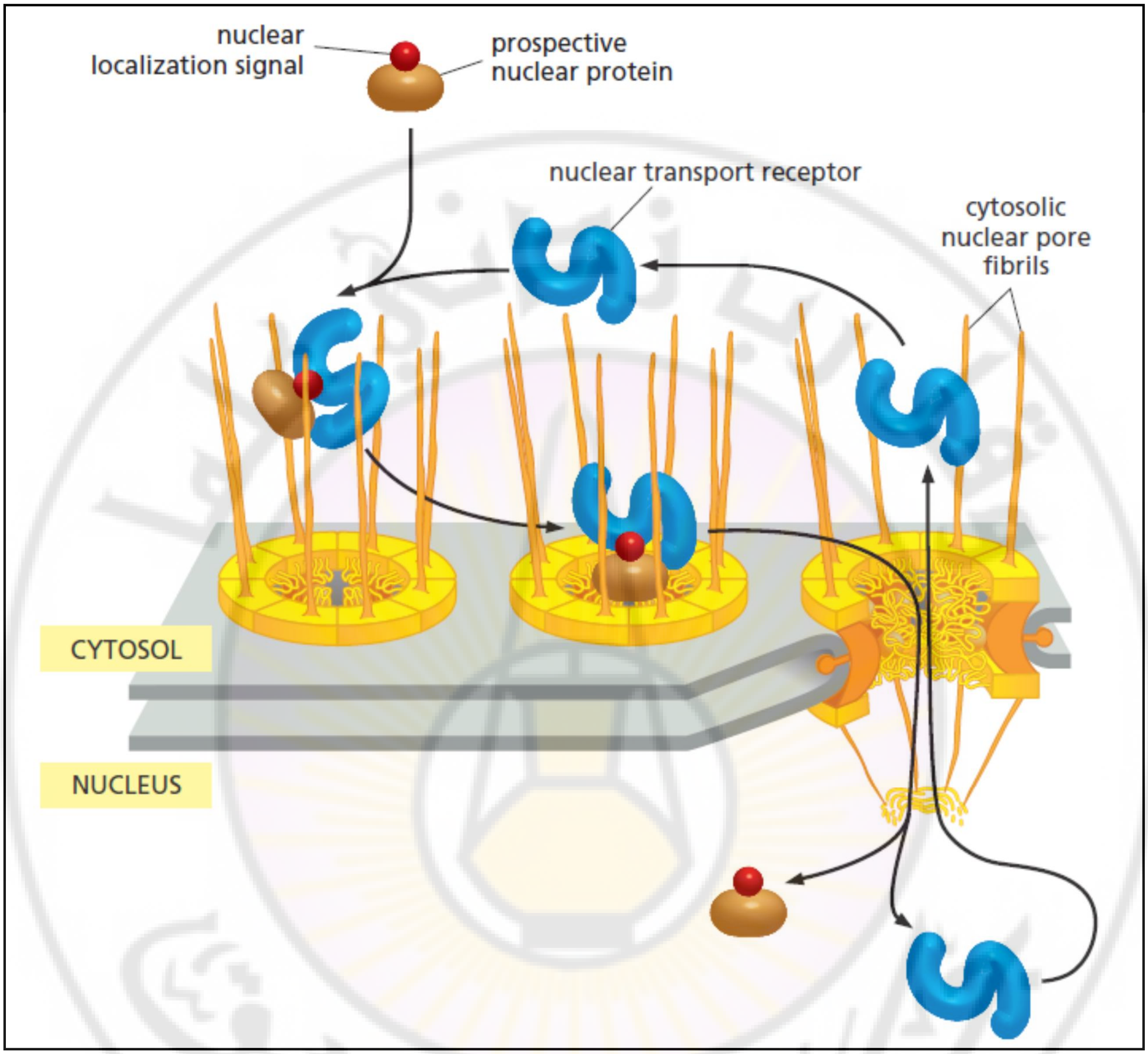
يمكن للجزيئات عبور معقّدات الثقوب النوويّة بآليتين مختلفتين، وذلك بالاعتماد على حجمها؛ الآلية الأولى: هي الانتشار المنفعل Passive Diffusion: إذ يحوي كل معقّد من معقّدات الثقوب النوويّة على عدة ممرات مائية، بقطر نحو /9/ نانومتر (9 nm)، مفتوحة بشكلٍ دائم تعرف بالقنوات المائية Aqueous Channels، تحتل هذه الممرات جزءاً صغيراً من الحجم الكلي لمعقّد الثقب النووي. تنتشر عبر هذه الممرات المواد المنحلة بالماء، من جزيئات صغيرة وبروتينات حجمها أقل من /9/ نانومتر (أي ذات كتلة جزيئية نسبية أقل من 60 كيلو دالتون)، بحريّة وبدون انتقائية بالاتجاهين بين النواة والسيتوبلازما. الآلية الثانية: هي

آلية فاعلة Active Process وانتقائية، تستعمل لنقل الجزيئات التي لا يسمح لها حجمها الكبير بالعبور بحرية عبر الممرات المائية كالبروتينات التي تزيد كتلتها الجزيئية النسبية على /60/ كيلو دالتون وجزيئات RNAs ووُحَيْدَات الجُسَيْمات الريبية، تعبر هذه الجزيئات بعد التعرف على هويتها من قبل البروتينات المشكّلة لمعقّد الثقب النووي، ومن ثم نقلها بشكل انتقائي باتجاه واحد عبر ممرات خاصة تفتح لهذه الغاية، إذ تمر عبرها البروتينات النوويّة بشكل انتقائي من السيتوبلازما إلى النواة، وجزيئات RNAs ووُحَيْدَات الجُسَيْمات الريبية من النواة باتجاه السيتوبلازما.

يجب على الجزيئات الكِبَرِيَّة المعدة للنقل عبر الثقوب النوويّة أن تحمل إشارة مناسبة تتعرفها بروتينات هذه الثقوب، فتسمح لها بالعبور باتجاه واحد محدد، حيث تعمل هذه الإشارة كعنوان يدل على مكان التوجه النهائي لهذه الجزيئات. فمثلاً تحمل البروتينات المصنعة حديثاً في السيتوبلازما والمُعدَّة لدخول النواة، أي البروتينات النوويّة من عوامل انتساخ، وإنزيمات DNA وRNA بوليميراز، وهيستونات....الخ، تسلسلاً إشارياً قصيراً (وفي بعض الأحياء تسلسلين) غنياً بثمالات الحمضين الأمينيين المشحونين إيجاباً الليزين والآرجنين. يُعرف هذا التسلسل بإشارة التوضع النووي Nuclear Localization Signal، واختصاراً NLS، إذ تسمح هذه الإشارة للبروتينات من دخول النواة. وقد أظهرت العديد من التجارب أن هذا التسلسل ليس ضرورياً فقط، لدخول البروتينات النواة بل كافٍ أيضاً، حيث يؤدي ربط هذا التسلسل بأي بروتين إلى دخوله النواة وتراكمه ضمنها. وبشكل مماثل يعتمد إخراج الجزيئات الضخمة المغادرة للنواة، من وُحَيْدَات الجُسَيْمات الريبية المصنعة حديثاً وجزيئات RNA بأنواعها، على احتوائها على إشارات تصدير نوويّة Nuclear Export Signals.

تشترك في عملية النقل عائلة من البروتينات تعرف بمستقبلات النقل النووي Nuclear Transport Receptors ويطلق عليها اسم الكاريوفيرينات Karyopherins، وتضم عشرات الأفراد ضمن مجموعتين الأولى متخصصة بالنقل لداخل النواة تعرف بالإمبورتين Importin، والثانية متخصصة بالنقل لخارج النواة تعرف بالإكسبورتين Exportins.

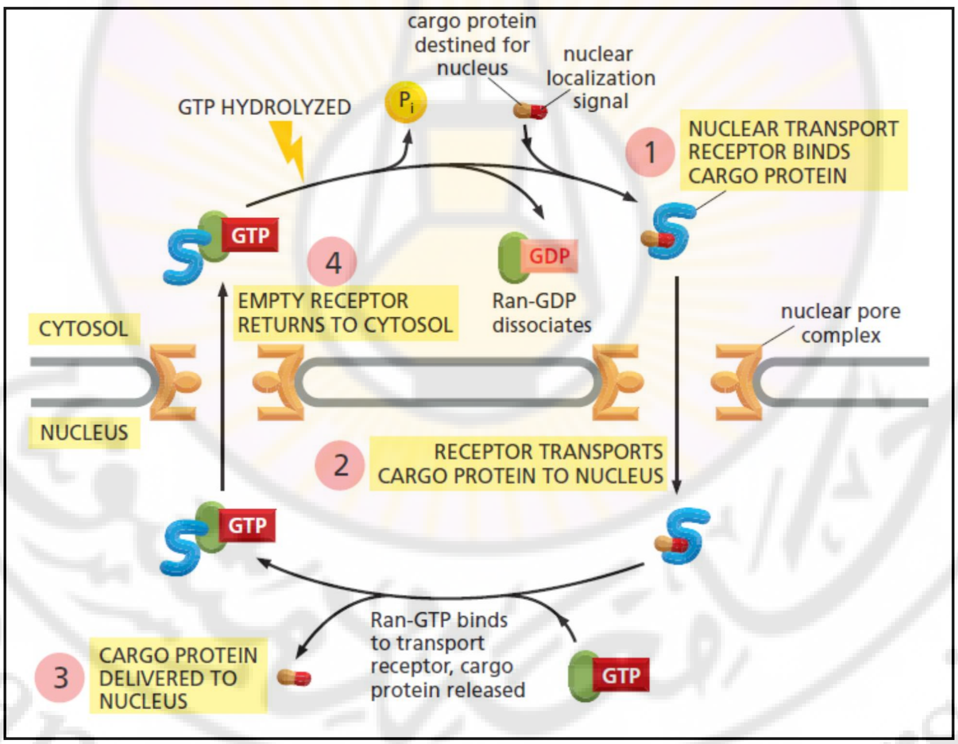
تتعرف مستقبلات النقل النووي السيتوبلازمية على تسلسلات NLS التي تحملها البروتينات المصنَّعة حديثاً والمعدة لدخول النواة، وتساعدها على التوجه إلى الثقوب النووية بواسطة تآثرها مع الألياف البروتينية التي تشبه المجسات الممتدة من حواف الثقوب النووية، عند الوصول إلى الثقب النووي ترتبط المستقبلات إلى نهايات السلاسل البروتينية المتراكمة في وسط الثقب، وتنتقل من واحدة إلى أخرى باتجاه داخل النواة حاملة معها البروتين المنقول لتوصله إلى البلازما النووية حيث تنفصل عنه، ويعاد إخراج المستقبل إلى السيتوبلازما عبر الثقب النووي ليعاد استعماله من جديد في عملية نقل أخرى (الشكل 4-5).



الشكل 4–5. تمثيل لآلية النقل النووي عبر معقّدات الثقوب النوويّة.

ينقل البروتين المعدُّ لدخول النواة بآلية فاعلة عبر الثقوب النوويّة، وذلك بارتباط إشارة التوضع النووي (NLS) إلى مستقبل النقل النووي Nuclear Transport Receptor (إمبورتين)، وتآثر المستقبل مع الألياف البروتينية لمعقّد الثقب النووي من الجهة السيتوبلازمية Cytosolic Nuclear Pore Fibrils. لم يتم تمثيل السلة النوويّة لتبسيط البنية. يمكن لنمط مشابه من مستقبلات النقل النووي (إكسبورتين) أن يعمل بالاتجاه المعاكس، حاملاً الجزيئات المختلفة من RNAs لخارج النواة، حيث يتمتع كلا النمطان من المستقبلات ببنى متشابهة.

يتطلب إدخال البروتينات ضمن النواة صرف طاقة، توفّرها حلمهة جزيئات GTP، إذ يؤدي بروتين صغير رابط لـGTPSmall GTP–Binding Protein يدعى Ran دوراً رئيساً في هذه الآلية. فعند وصول مستقبل النقل النووي الرابط للبروتين النووي داخل النواة يرتبط إليه Ran الحامل لجزيء من GTP (Ran–GTP)، ويؤدي هذه الارتباط إلى تحرر البروتين النووي داخل النواة. يغادر المستقبل النووي النواة بعد إفراغ حمولته مرتبطاً إلى Ran–GTP ومتوجهاً إلى السيتوبلازما من جديد عبر الثقب النووي. في السيتوبلازما يحرّض أحد البروتينات الملحقة Accessory ProteinRan على حلمهة جزيء GTP المرتبط إليه، والناتج Ran–GDP يترك المستقبل الناقل، الذي يصبح الآن حراً ليربط بروتيناً آخر معدّاً لدخول النواة، وبشكل مشابه لإدخال البروتين فإنّ إخراج جزيئات RNAs عبر معقّدات الثقوب النووية يتطلب صرف طاقة واشتراكاً للبروتين Ran، حيث تُربَط جزيئات RNAs بمجموعة من البروتينات ويتم إخراجها بشكل معقّدات RNA–Protein بآلية دوارة مشابهة لإدخال البروتينات (الشكل 4–6).



الشكل 4–6. مخطط تمثيلي لآلية النقل بواسطة البروتين Ran وصرف طاقة GTP.

لاحظ المراحل الأربع للآلية التي تبدأ في السيتوبلازما بربط مستقبل النقل لحمولة (بروتين) معدة لدخول النواة، وبعد اجتياز الثقب النووي والوصول إلى النواة يرتبط المستقبل النووي بالمعقّد Ran–GTP، مما يسبب تحرر الحمولة البروتينية. بعدها يغادر المستقبل النووي النواة عبر الثقوب النوويّة مع بقائه مرتبطاً بالمعقّد Ran–GTP. في السيتوبلازما يحلمه إنزيم ملحق بهذه الآلية GTP مما يؤدي إلى انفصال المعقّد Ran–GDP عن المستقبل النووي ويمكنه الآن الارتباط ببروتين آخر وإعادة الكرّة.

تختلف آلية نقل الجزيئات الكِبَرِيَّة عبر معقّدات الثقوب النوويّة اختلافاً جوهرياً عن الآلية المسؤولة عن نقل البروتينات عبر أغشية العضيات الأخرى، وذلك لأنها تحدث عبر ثقوب مائية عريضة، وليس عبر بروتينات ناقلة عابرة للطبقات الفوسفولبيدية. لهذا السبب يمكن للبروتينات النوويّة أن تنقل عبر معقّد الثقب النووي ببنيتها الفراغية المطوية بشكل كامل Fully Folded Conformation، كذلك الأمر تنقل كل وُحَيْدَة من وُحَيْدَات الريبوزومات المصنّعة حديثاً من النواة إلى السيتوبلازما عبر الثقوب النووية بشكل جزيئات مجمعة. في حين تفرد البروتينات المطوية وتخرب بنيتها الفراغية عند عبورها النواقل البروتينية لمعظم العُضيات الأخرى.

خامساً. النويّة Nucleolus

تظهر النويّة تحت المجهر الإلكتروني ككتلة كثيفة حبيبية وغير محاطة بغشاء، وسط النواة مرتبطة إلى جزء من الكروماتين. ويختلف عدد النويات في النواة الواحدة بحسب النمط الخلوي والحال الفيزيولوجية للخلية.تتألف النويّة من بروتينات وجزيئات من RNA مجتمعة حول مناطق محددة من بعض الخيوط الكروماتينية الحاملة للجينات المُرمّزِة للأحماض النوويّة الريبية rRNAs، تُنسخ جينات الأنماط المختلفة من rRNAs وتُعالج وتُجهّز ليتم جمعها مع البروتينات الريبية المنقولة من السيتوبلازما عبر معقّدات الثقوب النوويّة، وينتج عن عملية الجمع هذه وُحَيْدَات الريبوزومات التي تغادر النواة باتجاه السيتوبلازما مكان اصطناع البروتينات (الشكل 4-1).

سادساً. الجينوم النووي Nuclear Genome

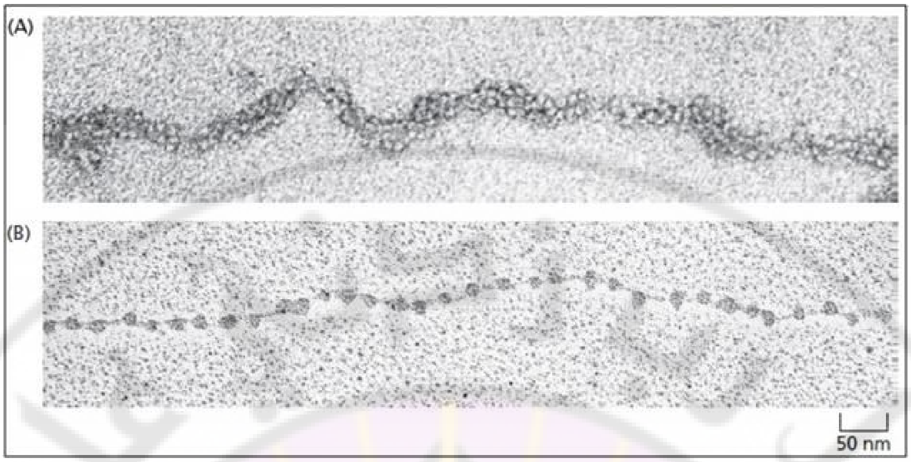
يمكن تعريف الجينوم النووي بأنه مجمل الدنا DNA الموجود في نواة خلية من حقيقيات النوى. يتصف جينوم حقيقيات النوى بأنه أكثر تعقيداً من جينوم بدائيات النوى ومنظّمٌ بصورة مختلفة. يتألف جينوم بدائيات النوى من صِبغي واحد عبارة عن جزيء حلقي من DNA، وبالمقابل، يتألف جينوم حقيقيات النوى من عدة صِبغيات، يتكون كل صِبغي من جزيء خطي من DNA، كما أن أحجام وأعداد الصِبغيات تتنوع بشدة باختلاف أنواع الكائنات الحية. بجميع الأحوال، فإن كمية DNA اللازمة لترميز كل المعلومات الضرورية "لبناء" خلية حية من وحيدات الخلايا كبيرة جداً، وعليه فكمية DNA المُرمّزة لكل المعلومات الضرورية لتنامي ونمو المتعضيات كثيرات الخلايا ستكون أكبر بكثير. فمثلاً تحوي نوى الخلايا الجسمية البشرية كمية

من DNA تقارب /6.4×10^9/ من أشفاع الأسس، موزعة على /46/ جزيئاً خطياً بقطر/2/ ميكرون بطول نحو /2/ م (إذا ما تم صف هذه الجزيئات الخطية طرفاً لطرف) موضوعة في حيز لا يتجاوز قطره /5–8/ ميكرون (قطر النواة). إنّ وضع كل هذه الكمية من DNA في مكان صغير جداً كالنواة يماثل محاولة طي خيط رفيع جداً بطول /40/كم ضمن كرة مضرب، مما يجعل مهمة **رزم أو تعبئة Packaging** هذه الكمية من DNA ضمن النواة مهمة صعبة ومعقّدة.

I.VI. رزم الجينوم Genome Packaging

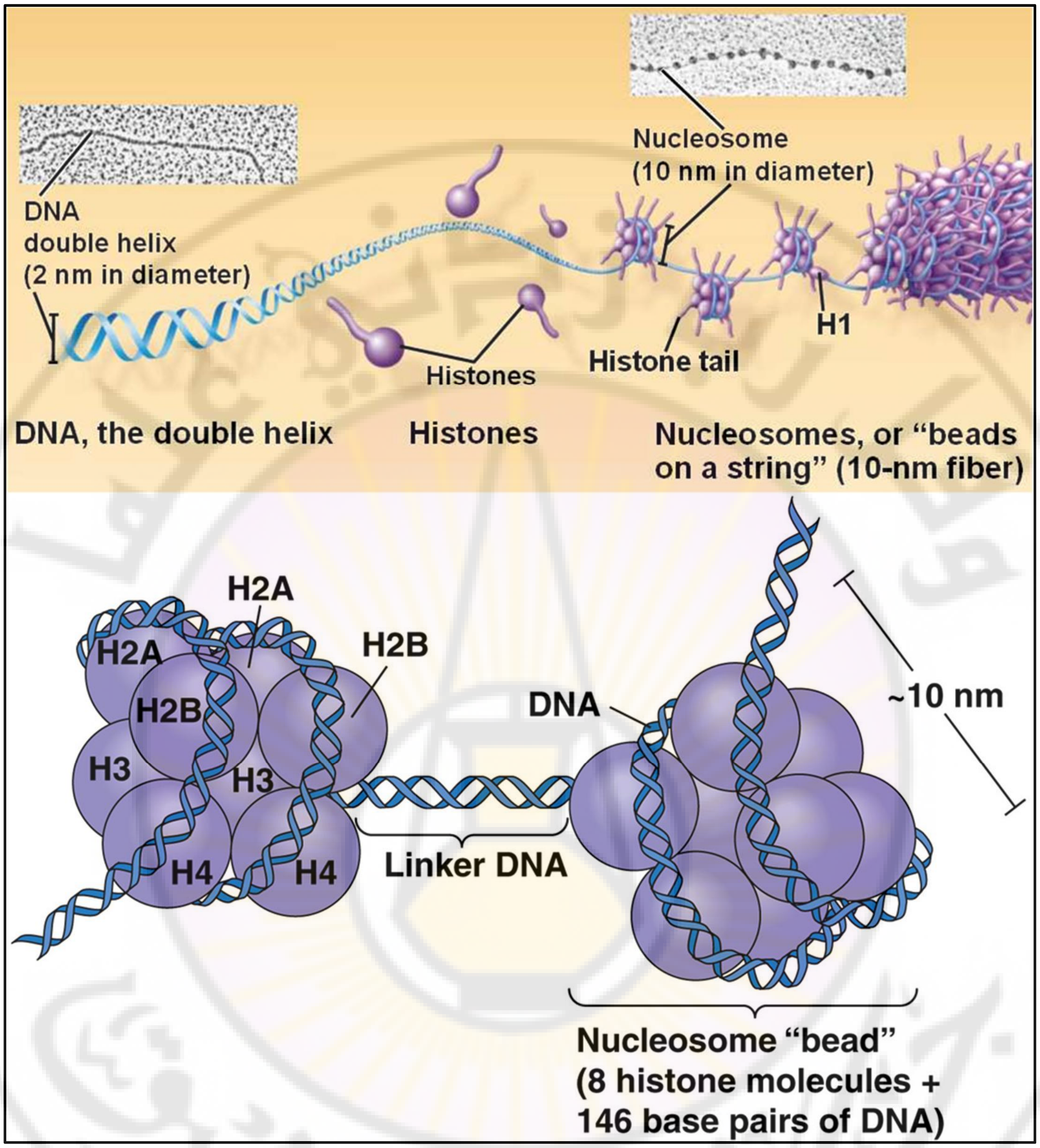
تشترك مجموعة من البروتينات في رزم (تعبئة) خيوط DNA الطويلة ضمن النواة، إذ تسهم في طي الخيوط في بنى مدمجة على عدة مستويات. يعرف المعقّد DNA–بروتين **بالكروماتين Chromatin** ويحوي عادة كمية من البروتينات تساوي كمية DNA نفسها. تُعدُّ الهيستونات Histones المكون الرئيس للكروماتين، وهي بروتينات صغيرة تحوي كمية كبيرة من الأحماض الأمينية المشحونة إيجاباً مما يجعل ارتباطها وثيقاً بجزيئات DNA المشحونة سلباً.

يوجد في خلايا حقيقيات النوى خمسة أنماط من الهيستونات تعطى الرموز التالية: H1 وH2A وH2B وH3 وH4، وهي بروتينات محافظة جداً بين أنواع الكائنات المختلفة، وتُعدُّ من أكثر البروتينات حقيقيات النوى وفرةً. تُعدُّ الهيستونات مسؤولة عن المستوى الأول من رزم DNA وهو المستوى الأساس لبنية الكروماتين. يشاهد هذا المستوى من الرزم عند فحص نواة محطمة بلطف لخلية في الطور البيني Interphase بالمجهر الإلكتروني، حيث يظهر الكروماتين بشكل ألياف بقطر /30/ نانومتر. عندما يخضع هذا الكروماتين لمعالجة خاصة يفرد بنتيجتها بشكل جزئي، فيبدو عندها تحت المجهر كحبات من الخرز مصفوفة على خيط (سبحة) "Beads On A String". الخيط هو DNA والحبات هي جُسَيْمات تعرف بالجُسَيْمات النووية Nucleosomes التي تتألف من DNA ملتف حول لب بروتيني مكون من الهيستونات. يصل بين كل جُسَيْمين نوويين DNA واصل Linker DNA يختلف في طوله من بضعة أشفاع من الأسس إلى نحو /80/ شفعاً (الشكل 4–7).



الشكل 4-7. صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لكروماتين مأخوذ من خلية في الطور البيني.
A: ليف الكروماتين /30/ نانومتر، B: ليف الكروماتين السبحي بقطر/10-11/ نانومتر، حيث تتضح الجُسَيْمات النووية وDNA الواصل.

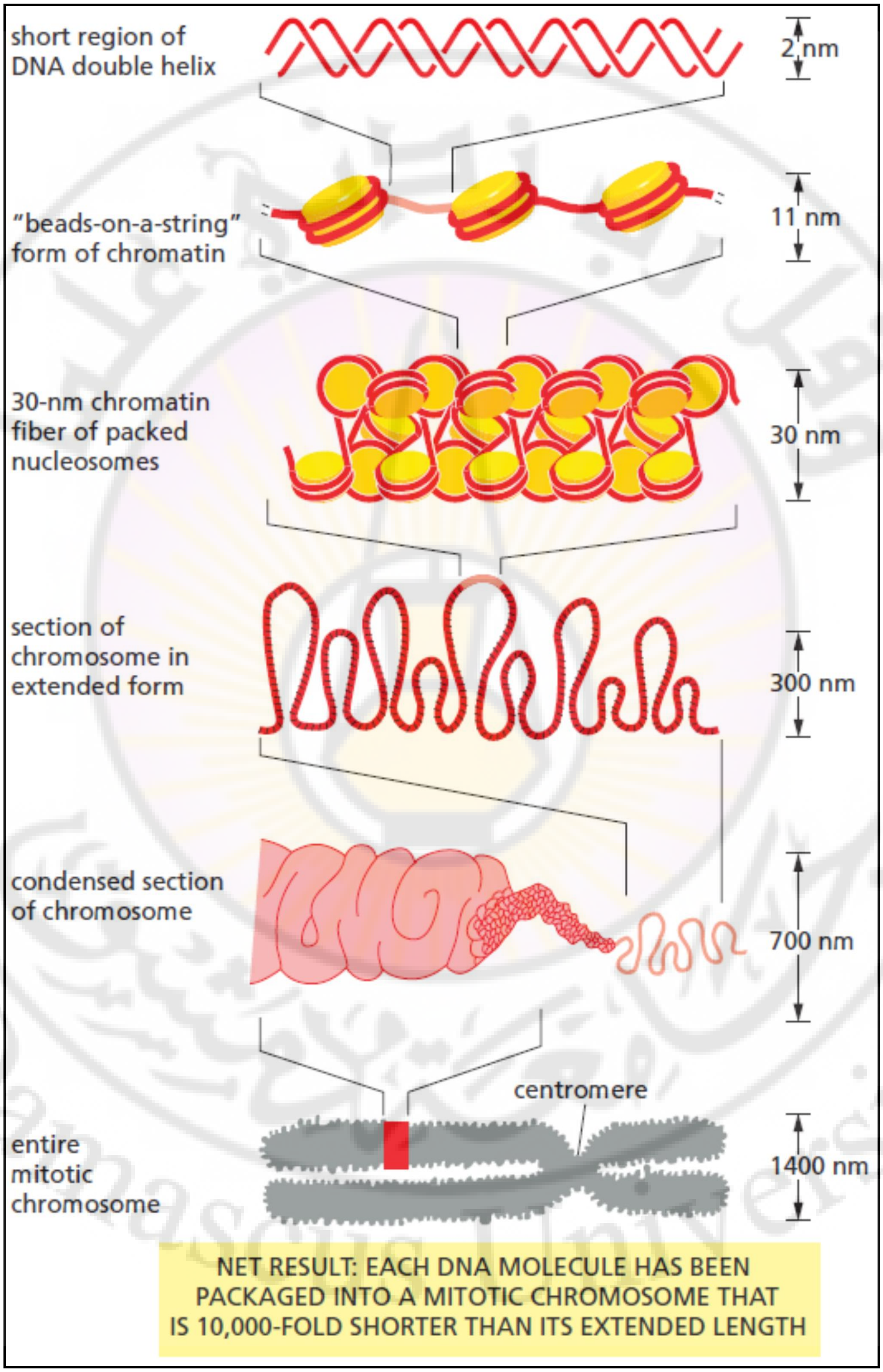
يتألف كل جُسَيْم نووي من لب بروتيني؛ مكون من ثمانية بروتينات هيستونية (جزيئين من كلٍّ من H2A وH2B وH3 وH4) يلتف حوله خيط من DNA مكون من /146/ شفعاً من الأسس /1.7/ مرة، بينما يرتبط الهسيتون الخامس H1 على خيط DNA من خارج الجُسَيْم النووي مثبتاً إياه على اللب الهستوني. تمتد ثمالات الأحماض الأمينية للنهاية الأمينية N-Terminus لكل بروتين هيستوني نحو خارج الجُسَيْم النووي مشكلة ما يعرف بالذيول الهيستونية. تحوّل هذه البنية السبحية المميزة جزيء DNA إلى خيط كروماتيني بقطر نحو /10-11/ نانومتر وطول أقصر بست مرات من الطول البدئي لجزيء DNA (الشكل 4-8).



الشكل 4–8. تمثيل لبنية الجُسَيْمات النووية.

لاحظ توضع الهيستون H1 والذيول الهيستونية على البنية السبحية.

يلتف الشكل السبحي للكروماتين في نوى خلايا الطور البيني (الخلايا غير المنقسمة) بشكلٍ حلزوني مشكلاً بنية أكثر رزماً بقطر/30/ نانومتر تعرف **بليف الثلاثين نانومتراً 30 nm Fiber**. تنتج هذه البنية التي تتوضع فيها الجُسَيْمات النووية بعضها بجوار بعض، عن تآثر الذيول الهيستونية للجُسَيْم النووي مع الجُسَيْم النووي المجاور، كما يؤدي الهيستون H1 دوراً رئيساً في التآثرات الحاصلة لالتفاف خيط الكروماتين السبحي وتحوله إلى ليف الثلاثين نانومتراً.



الشكل 4–9. تمثيل لمستويات رزم DNA المختلفة، بدءاً من الحلزون المزدوج إلى صِبغي الطور التالي.

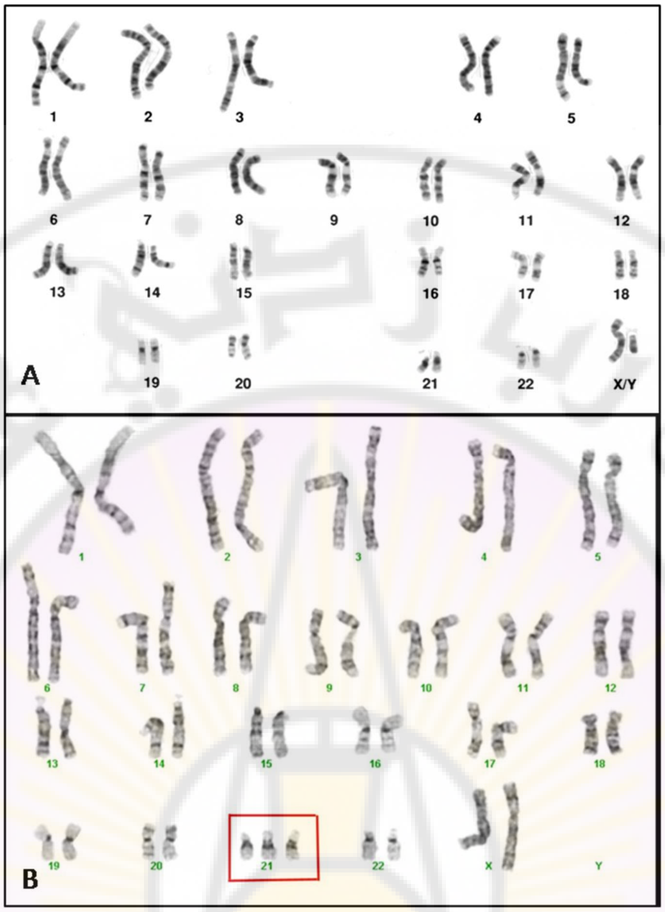
لاحظ أن كل جزيء DNA يرزم بشكل صِبغي انقسامي يقصر نحو عشرة آلاف مرة.

تترك الهيستونات جزيء الدنا DNA بشكل مؤقت أثناء تضاعفه في الطور S من الدارة الخلوية، بينما تبقى مرتبطة به أثناء انتساخ RNAs، حيث تسمح الجُسَيْمات النووية، عن طريق تغير شكلها ومكان توضعها، للإنزيمات الصانعة للـ RNA (RNA بوليميراز) أن تقوم بعملها بحريّة على طول جزيء الدنا DNA.

في نوى الخلايا غير المنقسمة تكون المادة الوراثية بشكل خيوط كروماتينية رفيعة لا يمكن رؤيتها إلا بالمجهر الإلكتروني، لكن عند دخول الخلية طور الانقسام (الطور M) تتكاثف خيوط الكروماتين مشكلة صِبغيات ثخينة لدرجة يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي. يبدأ التكاثف بارتباط خيط الثلاثين نانومتر على قالب Scaffold بروتيني، مكوَّن من مجموعة من البروتينات غير الهيستونية، وذلك بشكل مجالات ذات عرى Looped Domains، بحيث تحوي العروة الواحدة ما بين /50 و100/ كيلو أساس نكليوتيدي (Kb)، تتشكل هذه المجالات بارتباط الخيط الكروماتيني في أماكن محددة مع بروتينات القالب. لا يلبث بعدها أن يلتف القالب الحامل لعرى الكروماتين بشكل حلزوني بشكلٍ يزيد من رَزْم الكروماتين ومشكلاً ذراعَيْ صِبغي (صبيغيي Chromatids) الطور التالي (الميتافازي). يتألف صِبغي الطور التالي من صبيغيين أخوين مرتبطين معاً بوساطة القُسَيْم المركزي Centromere، ويصل معدل رزم DNA فيه إلى ما يقرب من عشرة آلاف ضعف (الشكل 4-9).

النمط النووي Karyotype

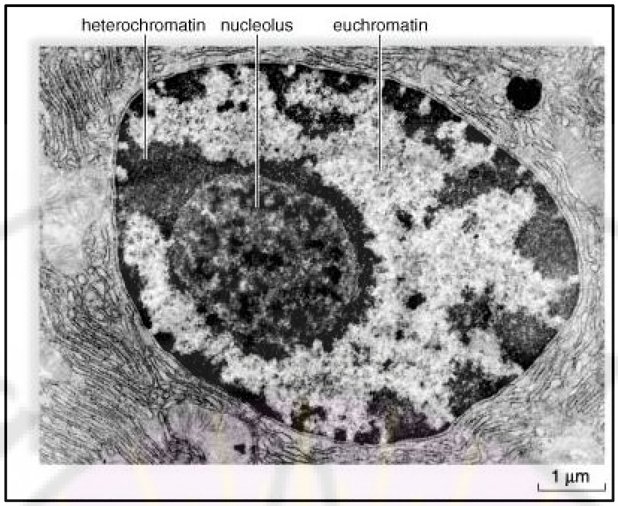
يمكن تصوير الصِبغيات في الطور التالي من الانقسام الخيطي، وذلك بعد حل الخلايا وتثبيت محتواها على صفيحة زجاجية ومن ثم تلوينها بملونات نوعية، فتظهر عندها أشفاع الصِبغيات التي من الممكن فحصها بالمجهر الضوئي. تعرف الصورة المأخوذة للصِبغيات بعد هذه العملية بالطابع النووي Karyotypeحيث من الممكن التعرف على أعداد وأحجام الصِبغيات التي تكون مميزة في كثير من الأحيان لأنواع الكائنات الحية. يمكن تمييز الأشفاع الصِبغية المختلفة بالاعتماد على صفاتها الشكلية، من حجم ومكان توضع القُسَيْم المركزي وطريقة تلونها بالملونات النوعية. ومن ثمَّ يمكن الكشف عن الكثير من المتلازمات الوراثية، كمتلازمة داون وغيرها، الناتجة عن التناذرات الصِبغية (زيادة أو نقصان في عدد الصِبغيات أو تغير في بنيتها) بفحص النمط النووي للأفراد (الشكل 4-10) (انظر الفصل العاشر).



الشكل 4−10. صورة للنمط النووي البشري بالمجهر الضوئي.

A: النمط النووي لذكر سليم، لاحظ الأحجام المختلفة لأشفاع الصِبغيات. B: النمط النووي لأنثى مصابة بتثلث الصِبغي 21 (متلازمة داون)، لاحظ كيف استطاع اختبار النمط النووي الكشف عن التناذر بوثوقية عالية.

عندما تخرج الخلية من طور الانقسام، تبدأ الصِبغيات المتكاثفة بفك التفافاتها لتعود وتأخذ البنية الكروماتينية الليفية، لكن بعض أجزاء الصِبغيات تبقى متكاثفة، وتظهر جليةً عند تلوينها حيث تكون كبقع أو مناطق عاتمة، تعرف بالكروماتين الغَيْري Heterochromatin، بينما تُعرف المناطق الأقل تكثفاً والأقل تلوناً بالكروماتين الحقيقي Euchromatin. يتوضع الكروماتين الغيري عادة في محيط النواة وتحت الغشاء النووي الداخلي مباشرة، ويعد منطقة قليلة الجينات، إذ يحوي بشكل رئيسي على التسلسلات الخاصة بالقُسَيْمات المركزية Centromeres والقُسَيْمات الطرفية Telomeres. يكون الكروماتين الغيري غير متاح لإنزيمات الانتساخ بسبب بنتيه المرزومة بشدة، وعليه فجميع الجينات الموجودة ضمنه لا تنتسخ، بينما تصل الإنزيمات بسهولة إلى الكروماتين الحقيقي لكونه أقل رزماً مما يجعل معظم حادثات الانتساخ تتم في منطقته بالإضافة إلى منطقة النويّة (الشكل 4−11).



الشكل 4-11. صورة لنواة بالمجهر الإلكتروني النافذ.
لاحظ الكروماتين الحقيقي Euchromatin، والكروماتين الغيري Heterochromatin والنويّة Nucleolus، وأماكن توضع كل منها.

II.VI. مكونات الجينوم النووي Nuclear Genome Composition

يتصف جينوم حقيقيات النوى بأنه أكبر وأكثر تعقيداً من جينوم بدائيات النوى، لكن بمقارنة جينومات حقيقيات النوى فيما بينها لا نجد علاقة واضحة بين أحجامها والبنية المعقّدة للكائنات أو درجة تطورها. فمثلاً جينوم السلمندر ونبات الزنبق يحوي كمية من DNA تفوق عشرات المرات محتوى الجينوم البشري. هذا لا يعني أن هذين النمطين من الكائنات أعقد أو أكثر تطوراً من الإنسان. وقد حُلَّت هذه المفارقة باكتشاف محتوى جينوم حقيقيات النوى من الأنماط المختلفة من التسلسلات، إذ تبين أنه لا يحوي فقط جينات وظيفية بل يحوي أيضاً كميات كبيرة من تسلسلات غير مُرمّزة Non-Coding للبروتينات أو لجزيئات RNAs، وعليه يعود الاختلاف بحجم جينوم السلمندر والإنسان إلى الكميات الكبيرة من DNA غير المُرمّزة الموجودة في جينوم السلمندر أكثر منه لزيادة في عدد الجينات.

تتوضع الجينات في حقيقات النوى ضمن محيط واسع جداً من تسلسلات غير المُرمِّزة من DNA، إذ لا يشكل مجموع الجينات في أفضل الأحوال أكثر من /5 %/ من مجمل الجينوم، بينما تعرف التسلسلات المتبقية بالمناطق بين الجينية Intergenic Regions، التي تشكل نحو /95 %/ من الجينوم. تضم المناطق بين الجينية مجموعتين من التسلسلات: التسلسلات التكراريّة Repeated Sequences وهي

تسلسلات موجودة بنسخ عديدة في الجينوم، والتسلسلات المباعدة Spacer Sequencesوهي تسلسلات غير جينية وغير تكراريّة، توجد كتسلسلات وحيدة النسخة واصلة بين التسلسلات السابقة.

تجمع التسلسلات التكراريّة في مجموعتين: تضم الأولى ما يعرف بالتكرارات على نطاق الجينوم Genome-Wide Repeats التي تتألف من وحدة تكراريّة Repeat Units منتشرة بشكلٍ عشوائي في آلاف المواقع (آلاف النسخ) على كامل الجينوم. وتضم الثانية التكرارات الترادفيّة Tandem Repeats التي تتصف باصطفاف وحداتها التكرارية بعضها خلف بعض بشكل ترادفي.

ينتمي إلى المجموعة الأولى أربعة أنماط من التسلسلات وهي:

- العناصر النوويّة المتداخلة الطويلة Long Interspersed Nuclear Elements (اختصاراً Lines).
- العناصر النوويّة المتداخلة القصيرة Short Interspersed Nuclear Elements (اختصاراً Sines).
- العناصر ذات التكرارات الطويلة الطرفية Long Terminal Repeat اختصاراً LTR.
- تسلسلات DNA متغيّرة المكان DNA Transposons.

تتصف هذه التسلسلات بكونها قابلة للحركة والانتقال، أي بمقدورها تغير أماكنها ضمن الجينوم في ظروف ما تزال غير واضحة تماماً، ويشكل مجموع هذه التسلسلات نحو /44 %/ من مجمل جينوم حقيقيات النوى.

تضم مجموعة التكرارات الترادفيّة ثلاثة أنماط من التسلسلات، تُعرف بالسواتل أو التوابع Satellites، وهي السواتل Satellites والسواتل الصغيرة Minisatellitesوالسواتل المكرويّة Microsatellites، تختلف هذه التسلسلات بعضها عن بعض بطول الوحدة التكراريّة وبعدد مرات تكرارها في الموقع الواحد. يشكل مجموع هذه التسلسلات نحو /8 %/ من مجمل جينوم حقيقيات النوى وينتمي إلى هذه المجموعة التسلسلات المكونة للقُسَيْمات المركزية والطرفية للصِبغيات، ولا تزال الوظائف التي تؤديها التسلسلات التكراريّة في جينومات حقيقيات النوى غير مؤكدة بشكل واضح.

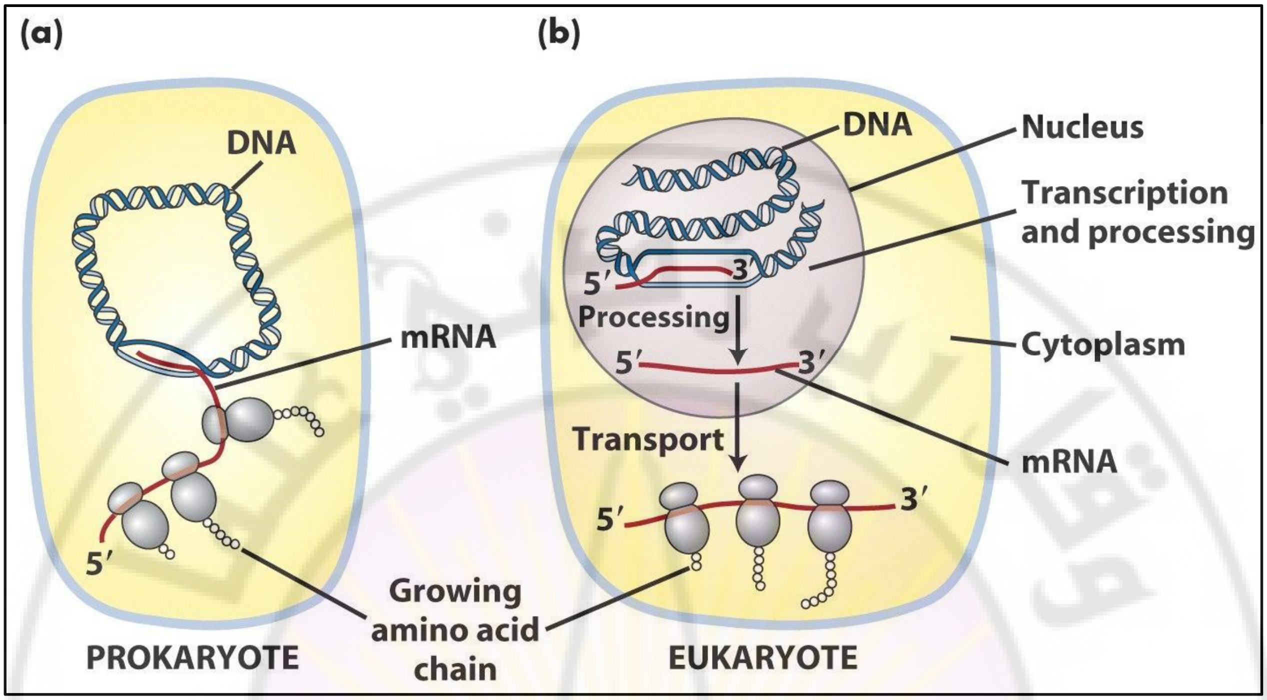
III.VI. الجينات والتعبير الجيني Genes and Gene Expression

يحمل DNA الذي ترثه متعضية ما، كل التعليمات اللازمة لإعطائها سماتها الخاصة (النمط الظاهري Phenotype) التي تميزها من المتعضيات الأخرى، حيث تكون هذه التعليمات مُرَمَّزة (مشفرة) في التتالي النكليوتيدي للجينات (النمط الجيني Genotype)، وتعرف الجينات على المستوى الجزيئي بأنها تسلسلات من DNA تُنتَسخ لتعطي منتجاً وظيفياً Functional Product، ويمكن أن يكون إما عديد ببتيد Polypeptide وإمّا جزيئات من RNAs كجزئيات rRNAs و tRNAs والأنماط المختلفة من RNA النووي الصغير snRNAs. يعرف النمط الأول من الجينات بالجينات المُرمَّزة للبروتين Protein Coding Genes التي تنتسخ إلى mRNA مرسال يترجم إلى عديد ببتيد Polypeptide، بينما يعرف النمط الثاني بجينات RNA فقط RNA Only Genes، التي لا تُترجَم إلى بروتينات.

تعرف الحادثة التي يتم من خلالها الانتقال من النمط الجيني إلى النمط الظاهري بحادثة التعبير الجيني Gene Expression وتتمثل بإنتاج بروتينات نوعية.

يعَّرف التعبير الجيني بأنه الحادثة التي يوجه فيها DNA عملية اصطناع البروتينات من خلال آليتي: الانتساخ Transcriptionوالترجمة Translation، تنفصل في حقيقيات النوى حادثتا الانتساخ والترجمة، إذ يحدث الانتساخ في النواة والترجمة في السيتوبلازما (بوساطة الجُسَيْمات الريبية)، أما في بدائيات النوى فتترافق الحادثتان معاً.

ينتج عن انتساخ الجينات المُرمَّزة للبروتينات في بدائيات النوى RNA مرسال تبدأ ترجمته إلى بروتين مباشرة حتى قبل انتهاء عملية الانتساخ، بينما في حقيقيات النوى، ينتج عن انتساخ هذا النمط من الجينات منتسخ أولي يعرف بالمنتسخ البدئي Primary Transcript أو Pre-mRNA، يخضع المنتسخ البدئي لمعالجة خاصة RNA Processing يجهز من خلالها ليكون بشكله النهائي Finished mRNA الذي يستطيع أن يغادر النواة باتجاه السيتوبلازما حتى تتم ترجمته (الشكل 4-12).



الشكل 4–12. تمثيل لآلية التعبير الجيني.
A: بدائيات النوى حيث تترافق حادثتا الانتساخ والترجمة. B: حقيقات النوى، الانتساخ ومعالجة المنتسخ البدئي في النواة، والترجمة في السيتوبلازما.

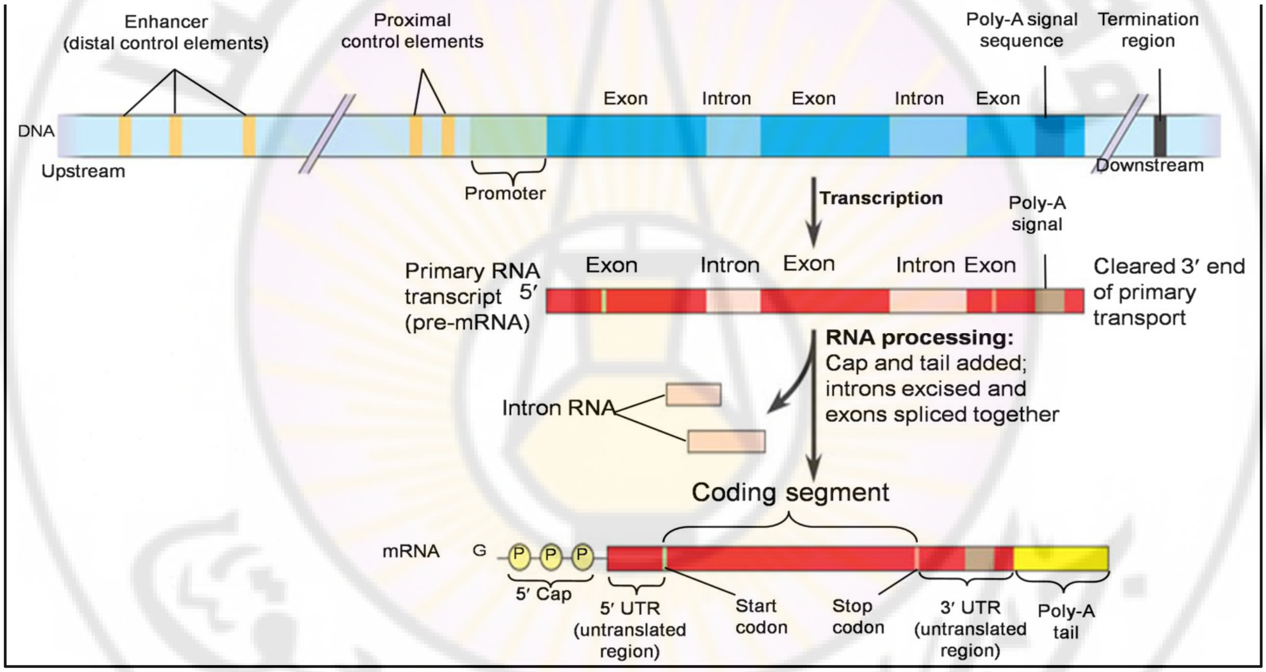
IV.VI. بنية الجينات Genes Structure

تتألف الجينات بشكل عام من وحدتين: وحدة الانتساخ Transcription Unit أو الوحدة المنتسخة، وهي قطعة DNA التي تنتسخ إلى RNA ووحدة منظمةRegulatory Unit تتوضع قبل وحدة الانتساخ صعداً Upstream وتنظم آلية الانتساخ بشكل عام.

تتألف وحدة الانتساخ للجينات المُرمّزة للبروتينات في حقيقيات النوى من عدة قطع من تسلسلات مُرمّزة تعرف بالإكسونات Exons، تتخللها قطع من تسلسلات غير مُرمّزة تعرف بالإنترونات Introns، بينما تكون جينات بدائيات النوى مؤلفة من تسلسل واحد مُرمّز. يختلف عدد هذه القطع باختلاف الجينات، إذ يبلغ متوسط عدد إكسونات الجينات البشرية تسع إكسونات لكل جين وقد يصل العدد في بعض الحالات النادرة إلى /178/ إكسوناً كما هي حال الجين المعروفة بالتايتن Titin.

تضم الوحدة المنظمة للانتساخ تسلسل ملاصق مباشرة للوحدة الانتساخ يعرف بالمحضض القريب Proximal Promoter، الذي يحدد موقعه أي شريطة من شريطتي وحدة الانتساخ ستكون الشريطة القالب التي تنتسخ إلى جزيء من RNA.

يرتبط إلى منطقة المحضض القريب الإنزيم الصانع لجزيء RNA وهو بوليميراز الرنا RNA Polymerase، كما يحوي المحضض القريب على عدد من المواقع المميزة بتسلسلاتها تعرف بالعناصر Elements، التي تؤدي دوراً مهماً في بدء انتساخ الجينات، وتضم الوحدة المنظمة مجموعة من التسلسلات تؤدي أدواراً إيجابية في انتساخ الجين (تزيد معدل الانتساخ) تعرف بالمعزِّزات Enhancers، ومجموعة أخرى تؤدي أدواراً سلبية (تخفض معدل الانتساخ أو توقفه تماماً) تعرف بالمسكتات Silencers(الشكل 4-13). يمكن لهذه الأنماط من التسلسلات أن تتوضع في مواقع بعيدة عن نقطة بدء الانتساخ بعدة آلاف من أشفاع الأسس صُعُداً Upstream، كما يمكن لها أن تتوضع بعد التسلسل المنهي للجين أو حتى ضمن الإنترونات.



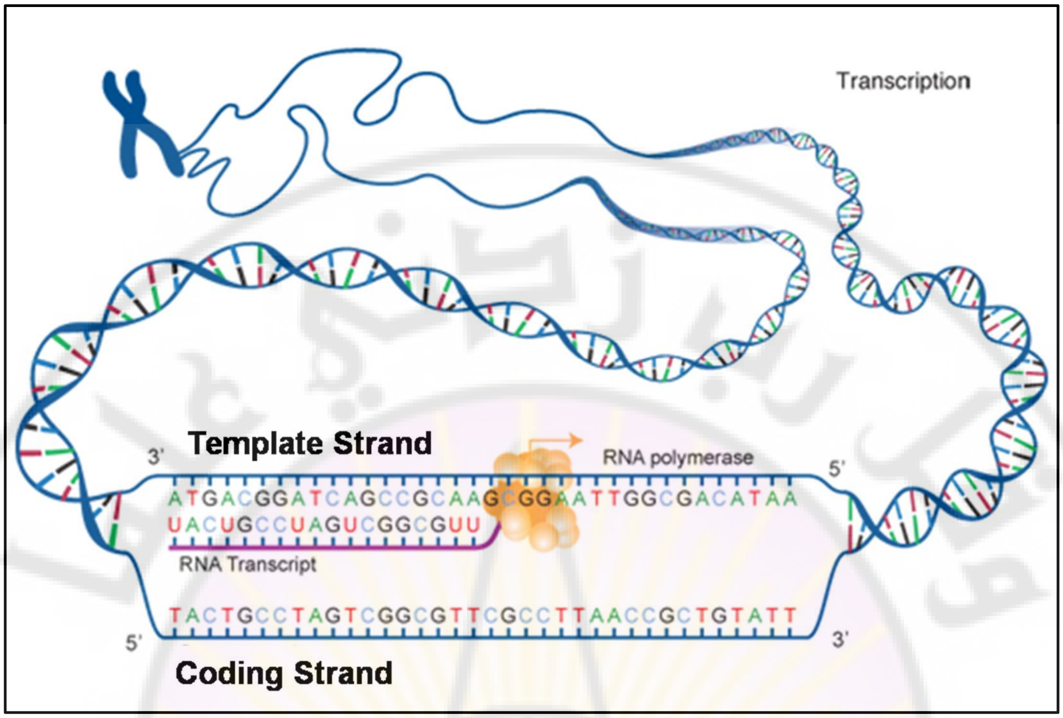
الشكل 4-13. تمثيل لبنية الجين في حقيقيات النوى.

لاحظ الوحدة المنظمة وعناصرها ووحدة الانتساخ المؤلفة من تتالي الإكسونات Exons والإنترونات Introns. لاحظ إعطاء هذه الجين بعد الانتساخ لمنتسخ بدئي Primary RNA transcript يعالج RNA processing بإضافة القبعة Cap والذيل Tail وبقطع وإزالة الإنترونات ليصبح مرسالاً ناضجاً قابلاً للترجمة. لاحظ أن الجزء المترجم من المرسال أو ما يعرف بالقطعة المُرمَّزة Coding Segment محصورة بين رامزة البدء Start Codon ورامزة التوقف Stop Codon. المنطقة قبل رامزة البدء لا تترجم وتُعرف بالمنطقة غير المترجمة Untranslated Region من النهاية `5 واختصاراً 5`UTR، كذلك الحال، المنطقة بعد رامزة التوقف لا تترجم وتُعرف اختصاراً بـ 3`UTR.

V.VI. انتساخ الجينات المُرمِّزة للبروتينات Transcription Of Protein Coding Genes

تحوي البكتيريا إنزيماً واحداً من نمط بوليميراز RNA يقوم بانتساخ كل الجينات البكتيرية، بينما تحوي نوى خلايا حقيقات النوى ثلاثة أنماط من هذه الإنزيمات تنسخ الأنماط المختلفة من الجينات، حيث يقوم إنزيم بوليميراز RNA من النمط I بنسخ معظم الجينات المُرمِّزة لجزيئات rRNAs، بينما ينسخ إنزيم بوليميراز RNA من النمط II الجينات المُرمِّزة للبروتينات، وإنزيم بوليميراز RNA من النمط III ينسخ الجينات المُرمِّزة لجزيئات tRNA (الناقل) والكثير من جينات snRNA.

يبدأ انتساخ الجينات المُرمِّزة للبروتينات بارتباط إنزيم بوليميراز RNA من النمط II بالمحضض القريب وتعرّفِه على شريطتي وحدة الانتساخ، الشريطة المُرمِّزة Coding Strand والشريطة المقابلة لها وهي الشريطة الدالة Template Strand، ومن ثم يقوم بفصل الشريطتين في مكان محدد هو نقطة البدء Start Point أو النقطة المعروفة بزائد واحد (+1) لكونه أول نكليوتيد ينتسخ (حيث تعطى النكليوتيدات قبل هذه النقطة، أي نكليوتيدات المحضّض، أرقاماً سالبة)، ويبدأ اصطناع جزيء RNA بإضافة نكليوتيد من RNA مقابل أول نكليوتيد على الشريطة القالب لوحدة الانتساخ. بعدها تبدأ مرحلة الإستطالة Elongation حيث يتحرك إنزيم بوليميراز RNA على طول جزيء DNA مباعداً الشريطتين بعضهما عن بعض لمسافة تتراوح بين /10−20/ من أشفاع الأسس ومضيفاً النكليوتيدات الحرة إلى النهاية /3`/ لسلسلة RNA النامية Growing بما يتوافق مع تسلسل الشريطة القالب، وذلك بحسب قواعد تشافع الأسس، مما يسمح باستطالتها المستمرة بالاتجاه /5`/ إلى /3`/. بعد مرور الإنزيم يعاد تشافع الأسس لشريطي DNA (الشكل 4−14).

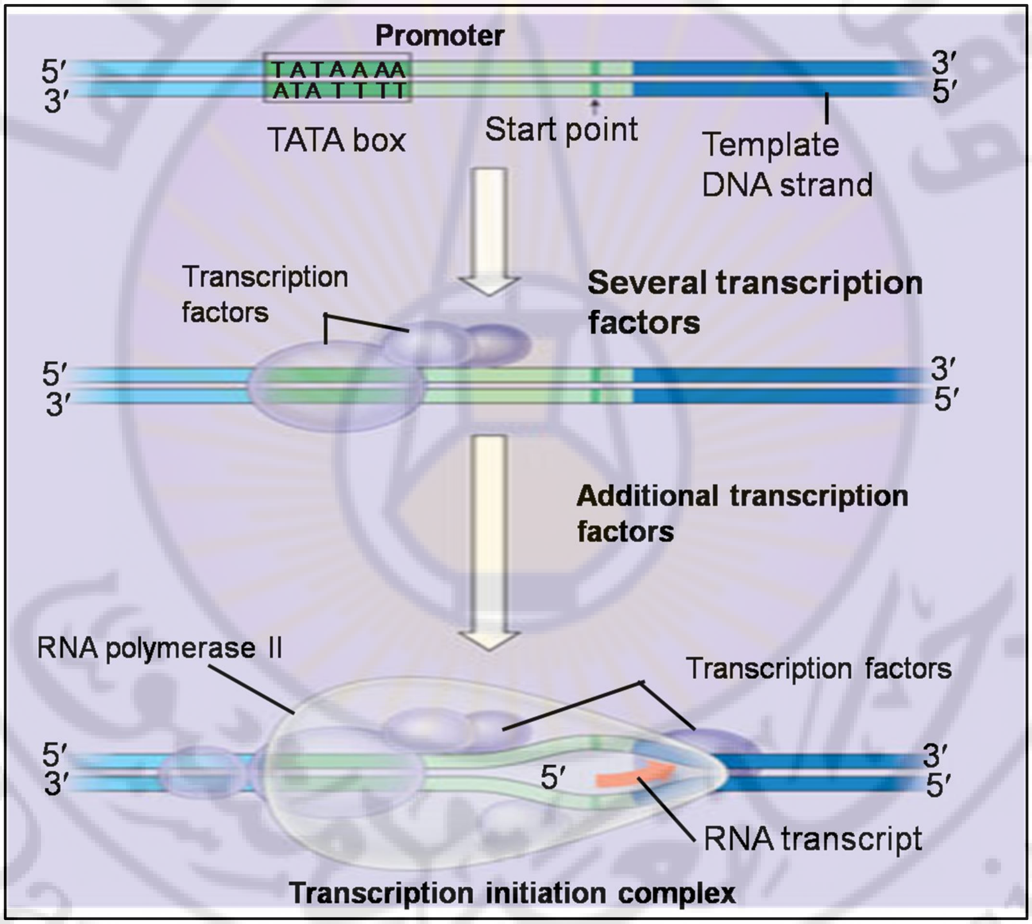


الشكل 4–14. تمثيل لحادثة انتساخ الجينات المُرمِّزة للبروتينات.
لاحظ توضع إنزيم RNA بوليميراز الذي يقوم بنسخ الشريطة الدالة، وأيضاً نكليوتيدات الجزيء المنتسخ كيف تقابل نكليوتيدات الشريطة القالب حسب قواعد تشافع الأسس.

يستمر الانتساخ في بدائيات النوى حتى وصول إنزيم بوليميراز RNA إلى تسلسل خاص يعرف بالمُنهي Terminator (التسلسل المُنهي للانتساخ)، حيث يتوقف عندها الإنزيم عن إضافة النكليوتيدات ويترك جزيء DNA محرراً جزيء RNA المنتسخ. أما في حقيقيات النوى، يستمر الانتساخ نزلاً Downstream إلى أن تنسخ إنزيم بوليميراز RNA من النمط II تسلسل إشاري Signal Sequence مؤلف من ستة نكليوتيدات (AAUAAA) يعرف بتسلسل إضافة عديد الأدنيل Polyadenylation، حيث يشطر المنتسخ البدئي Pre-Mrna بعد هذا التسلسل بنحو /10/ إلى /35/ نكليوتيد بوساطة إنزيم من نمط نكلياز، محرراً المنتسخ البدئي، بينما يتابع إنزيم البوليميراز انتساخ عدة مئات من النكليوتيدات قبل أن يتوقف بشكل كامل (الشكل 4–13).

أما في البكتيريا، يتعرف إنزيم بوليميراز RNA على المحضض ويرتبط به مباشرة مستهلّاً الانتساخ بدون الحاجة إلى أي عامل مساعد إضافي، بينما في حقيقيات النوى تتواسط إنزيمات تعرف بعوامل الانتساخ العامةGeneral Transcription Factors كلاً من ارتباط الإنزيم إلى المحضض وبدء عملية الانتساخ، إذ يتطلب بدء انتساخ الجينات المُرمِّزة للبروتينات بالإضافة إلى إنزيم بوليميراز RNA من النمط IIالخمسة من

عوامل الانتساخ تعرف بـ TFII (TF من Transcription Factors وII من النمط الثاني لإنزيمات بوليميراز RNA) وتُعطى أحرفاً للتفريق بينها. فتبدأ العملية بارتباط العامل المسمى TFIID بأحد عناصر المحضض القريب ويُدعى الصندوق تاتاTATA Box، يؤدي ارتباط هذا العامل إلى ارتباط عامل انتساخ عام آخر هو TFIIB الذي يشكل نقطة إرساء لإنزيم بوليميراز RNA من النمط II الذي يأتي للارتباط بالمعقّد البروتيني مرتبطاً إلى عامل ثالث هو TFIIF، وبعد ربط الإنزيم بهذه الطريقة إلى منطقة المحضض، يرتبط بعاملين إضافيين هما TFIIE وTFIIH لتشكيل معقّد نهائي يعرف بمعقّد استهلال الانتساخ Transcription Initiation Complex، وعندها يبدأ الانتساخ (الشكل 4-15).



الشكل 4-15. تمثيل لتشكيل معقّد استهلال الانتساخ على محضض الجينات المُرمِّزة للبروتينات.

VI.VI. معالجة المنتسخ البدئي Pre-mRNA Processing

يعالج المنتسخ البدئي في نوى خلايا حقيقيات النوى من قبل مجموعة من الإنزيمات التي تقوم بتعديل نهايتيه وتعديله من الداخل أيضاً قبل أن يغادر النواة متوجهاً إلى السيتوبلازما، ويتضمن تعديل النهايات إضافة قبعة

Cap من الغوانين المعدل (الغوانين المميتل في الموقع السابع 7−Methylguanosine) إلى النهاية /`5/ للمنتسخ البدئي، وإضافة ما بين /50/ إلى /250/ نكليوتيد من الآدنين إلى النهاية /`3/ يُعرف عندها التسلسل بذيل عديد الآدنيل Poly−A Tail، وفي الواقع يتم إضافة الذيل بعد أن يتعرف معقّد إنزيمي التسلسل الإشاري لمكان إضافة الذيل وهو التسلسل (AAUAAA) فيقوم بالقطع ضمن التسلسل محرراً نهاية يستعملها إنزيم Polynucleotide Adenylyltransferase في إضافة الذيل نكليوتيد فنكلويتيد (الشكل 4−14).

ولهذه التعديلات على النهايتين /`5/ و/`3/ عدة أدوار مهمة منها:

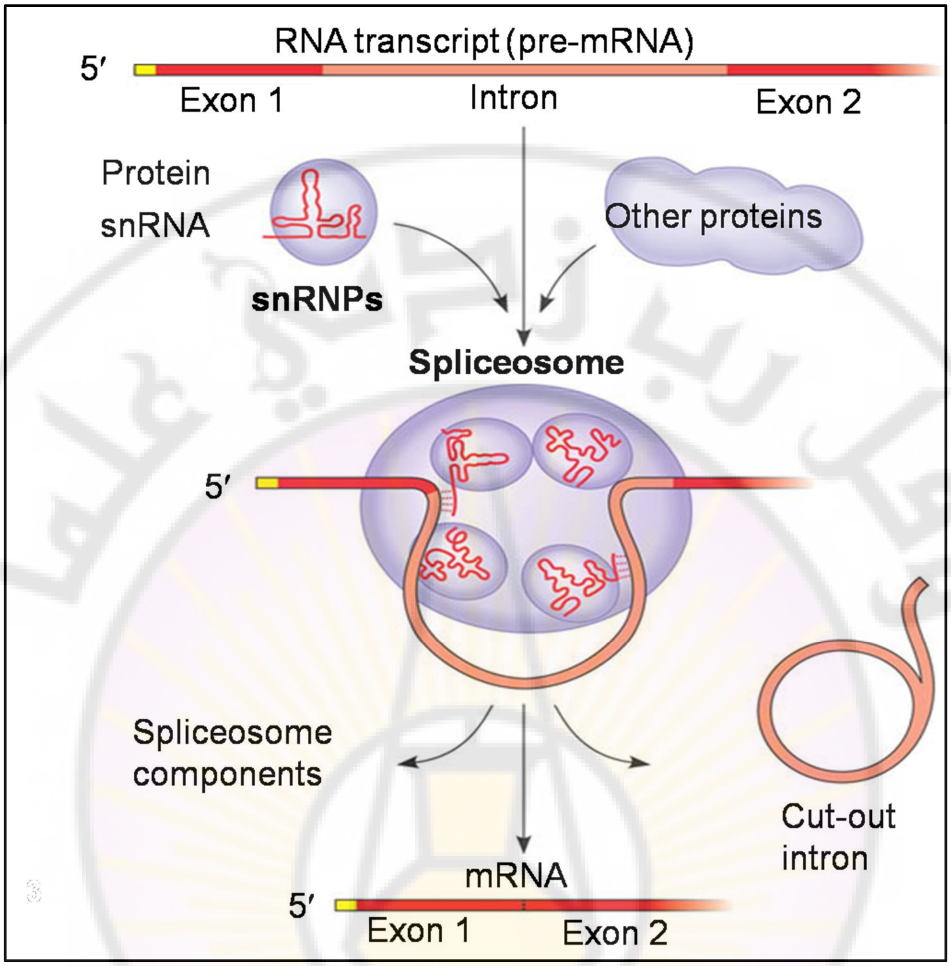
− تسهل خروج RNA المرسال من النواة عبر معقّدات الثقوب النوويّة.

− تساعد في حماية RNA المرسال من الإنزيمات الحالّة (ريبونكلياز).

− تسهم بشكل مباشر في عملية الترجمة خاصة النهاية /`5/ حيث تتعرفها الريبوزومات وترتبط إليها لبدء عملية الترجمة.

تُعَرف المرحلة الأهم في معالجة المنتسخ البدئي بتضفير RNARNA Splicing التي يتم بوساطتها إزالة التسلسلات غير المُرمّزة (الإنترونات) وتضفير (جَدْل) التسلسلات المُرمّزة (الإكسونات)، لخلق RNA مرسال نهائي حاوٍ على تسلسلات مُرمّزة فقط أي إكسونات، إذ تترجم فيما بعد إلى تسلسل من الأحماض الأمينية.

تسهم في حادثة التضفير جزيئات نوويّة صغيرة من الريبونكليوبروتينات Small Nuclear Ribonucleoproteins يرمز لها بـ snRNPs وهي معقّدات مؤلفة من مجموعة من البروتينات وجزيء RNA نووي صغير snRNA لا يتجاوز طوله /150/ نكليوتيد، إذ تتعرف هذه الجزيئات على مواقع التضفير الواقعة عند الحدود الفاصلة بين الإنترون والإكسون، نتيجة تعرفها على إشارات معينة هي عبارة عن تسلسلات خاصة قصيرة من طرفي كل إنترون، فيجتمع عدد من snRNPs مع مجموعة من البروتينات ليشكلا معاً جُسَيْم التضفير Spliceosome، ويتآثر جُسَيْم التضفير مع مواقع معينة على طول الإنترون، مؤدياً إلى قطع وإزالة الإنترون وجَدْل (وَصْل) الإكسونين المحيطين به معاً. يبدو أن لجزيئات RNA النووي الصغير الدور الرئيس في تعرف جُسَيْم التضفير مواقع التضفير، وفي تحفيز آلية القطع للإنترون وآلية وصل الإكسونين، وبسبب الدور التحفيزي الذي تمارسه جزيئات RNA النووي الصغير تعرف بالريبوزيمات Ribozymes، التي هي عبارة عن جزيئات من RNA تعمل كإنزيمات (الشكل 4−16). تنظم حادثة التضفير عبور RNA المرسال من النواة إلى السيتوبلازما، حيث لا يمكن أن يمر جزيء من RNA يحوي إنترونات عبر معقّدات الثقوب النوويّة باتجاه السيتوبلازما.

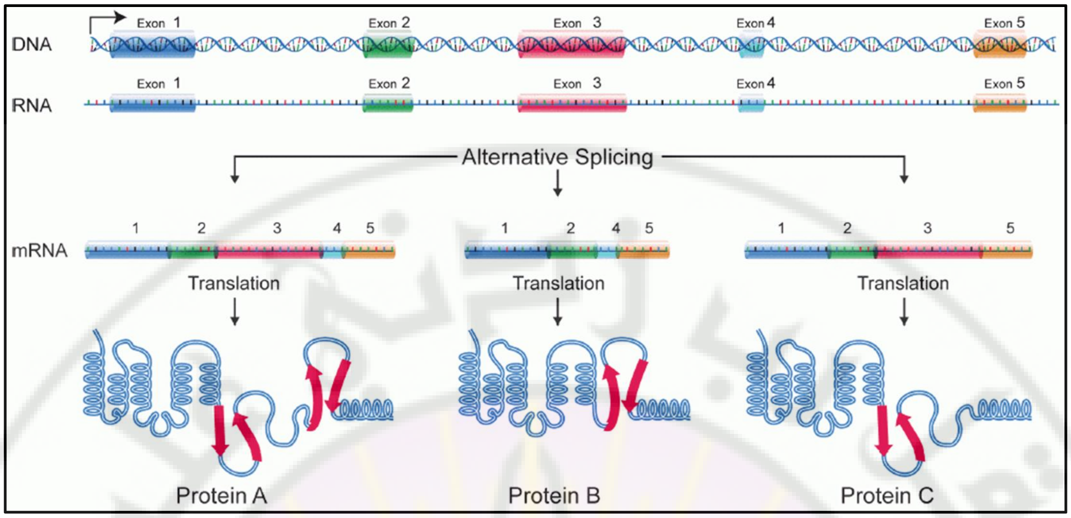


الشكل 4-16. تمثيل لحادثة تضفير المنتسخ البدئي.

لاحظ تجمع الأجزاء المختلفة من جُسَيْم التضفير على الإنترون ومن ثم قطع وإزالة الإنترون وربط الإكسونين المتجاورين.

أحد أهم فوائد احتواء الجينات في حقيقيات النوى على إنترونات هو قدرة الجين الواحدة على ترميز أكثر من عديد بيبتيد، وذلك من خلال حادثة تعرف بالتضفير البديل Alternative Splicing وينتج عنها نمطان مختلفان أو أكثر من RNA المرسال ومن عديدات البيبتيد.

وتفسر هذه الآلية احتواء خلايا حقيقيات النوى على عدد من البروتينات يفوق بكثير عدد جيناتها المُرمِّزة للبروتينات (عدد الجينات المُرمِّزة للبروتينات في الجينوم البشري لا يتجاوز /21/ ألف جين بينما عدد البروتينات المختلفة التي يمكن للخلايا البشرية اصطناعها يفوق /100/ ألف). بحيث تقوم إحدى آليات التضفير البديل على تجاوز الإكسونات Exon Skipping أي إزالتها أثناء إزالة الإنترونات مما يخلق في كل مرة يتم فيها التخلي عن إكسون أو أكثر، بروتيناً جديداً (الشكل 4-17).



الشكل 4–17. تمثيل لإحدى آليات التضفير البديل Alternative Splicing (تجاوز الإكسونات).
لاحظ كيفية الحصول على أنماط مختلفة من البروتينات (ثلاثة أنماط) ابتداءً من جين واحدة تحوي خمسة إكسونات.

خاتمة

تعرّفنا في هذا الفصل على بنية ووظيفة النواةإحدى أهم عضيّات الخلايا حقيقة النوىوعلى آلية نقل الأنماط المختلفة من الجزيئات عبر معقّدات الثقوب النووية وعلى بنية الجينوم النووي وشكليه الرئيسين؛ ألياف الكروماتين والصِبغيات، كما تعرّفنا على الأنماط المختلفة من التسلسلات المكونة للجينوم مع التركيز على بنية الجينات المرمزة للبروتينات وآلية الانتساخ وطرق معالجة المنتسخ البدئي للحصول على المرسال الناضج.

الفصل الخامس

الغشاء الخلوي

CELL MEMBRANE

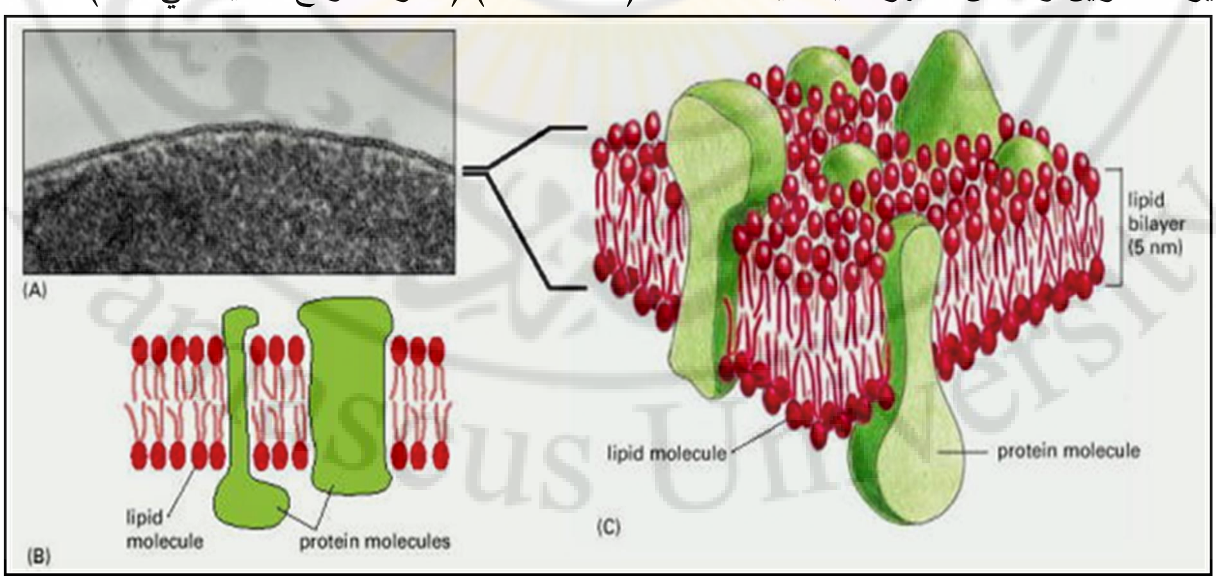
المحتويات Contents

أوّلاً. مقدمة Introduction

تحاط كل خلية في جسم الإنسان والكائنات الحية الأخرى بغشاء يشكل حدود الخلية ويفصلها عن جوارها، يدعى بالغشاء الخلوي أو السيتوبلازمي Plasma Membrane. يؤدّي الغشاء الخلوي وظائف عدة، فهو يشكل حاجزاً حيوياً يفصل سيتوبلازما الخلية عن المحيط الخارجي، وينظّم عبور مختلف أنواع الأيّونات (الشوارد) والجزيئات الأخرى (سكاكر، أحماض أمينية) من وإلى الخلية لتأمين المتطلبات الغذائية لها، ويحافظ على الاستقطاب الخلوي، كما يؤمّن استجابة الخلية للمؤثرات والإشارات الحيوية (هرمونات، نواقل عصبية)، وخروج الفضلات ونواتج الاستقلاب بما يضمن سلامة الأنسجة والأعضاء.

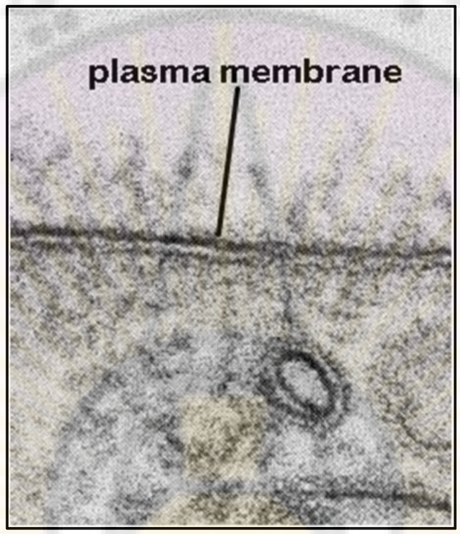
ثانياً. البنية والتركيب الكيميائي Structure & Chemical Composition

يتألف الغشاء السيتوبلاسمي من الناحية الكيميائية، من /40%/ من وزنه مواد دسمة و /60%/ بروتينات، بينما يلاحظ أيضاً في العديد من النسج الحيوانية وجود طبقة محيطة بالغشاء الخلوي تدعى بالمعطف الخلوي Cell Coat تتألف بشكل كامل من قليلات وعديدات السكاكر.وتشير دراسات المجهر الإلكتروني أن الغشاء الخلوي يتألف من طبقاتٍ ثلاث؛ طبقة محورية مضاعفة بثخانة /5/ نانومتر تتألف من مواد دسمة ومقسومة إلى وريقتين خارجية وداخلية، تشكّلان معاً الطبقة الليبيدية المضاعفة Lipid Bilayer، إضافةً إلى طبقتين من مادة بروتينية ثخانة كل منها نحو /2.5/ نانومتر؛ الأولى خارجية تحيط بالطبقة الليبيدية من الخارج، والأخرى داخلية تحيط بالطبقة الليبيدية من الوجه السيتوبلازمي للغشاء، وتتميز الطبقتان البروتينيتان بأنهما غير مستمرتين وتأخذان مظهراً فسيفسائياً Mosaic (الشكل 5-1) (انظر النموذج الفسيفسائي أدناه).



الشكل 5-1. صورة بالمجهر الإلكتروني، وشكل تخطيطي، يوضحان بنية الغشاء الخلوي.

ونظراً لقلة ثخانة الغشاء الخلوي /8–10/ نانومتر فلا تمكن مشاهدته إلا بالمجهر الإلكتروني. ولدراسته، يجب تثبيته برابع أوكسيد الأوسميوم إذ يبدو ذا بنية ثلاثية الطبقات: وريقتان تتلونان بالأوسميوم سماكة كل منهما 2.5–3 نانومتر تتوضعان على جانبي وريقة رائقة غير أليفة للأوسميوم سماكتها 2.5– 3.5 نانومتر (الشكل 5–2).



الشكل 5–2. صورة للغشاء الخلوي بالمجهر الإلكتروني تبيّن الوريقتين الملونتين بالأسميوم بينهما الطبقة الرائقة.

I.II. الطبقة الشحمية:

تنتمي المواد الدسمة أو الشحوم Lipids في الغشاء الخلوي إلى أنواع عدّة، وهذه الأنواع هي:

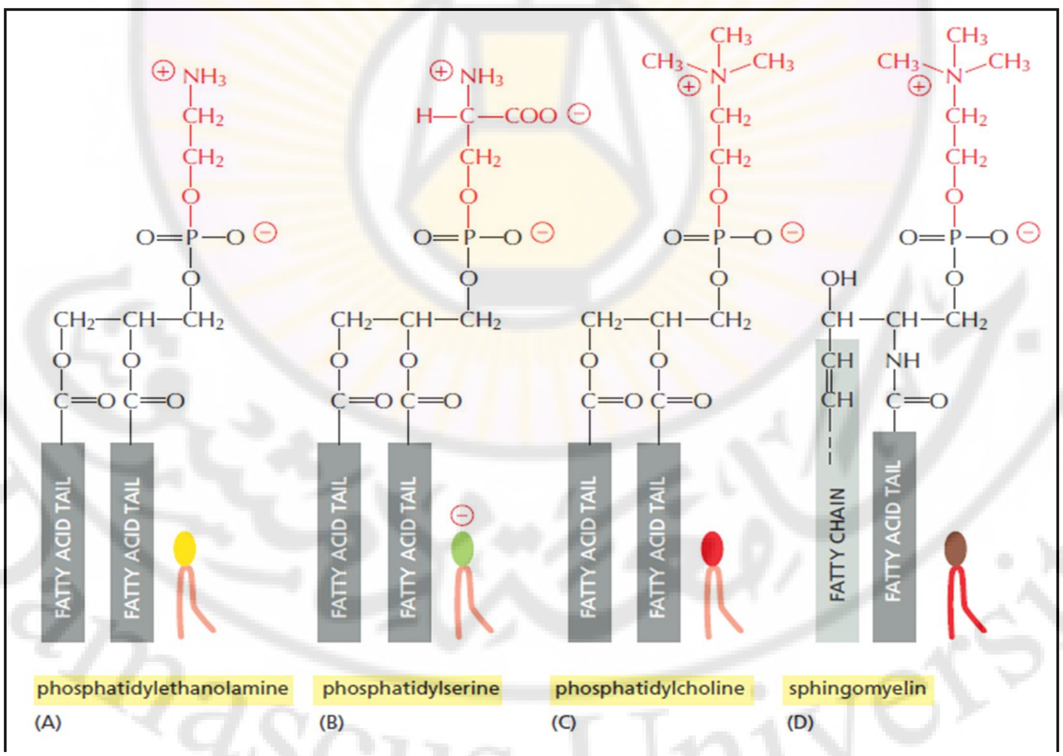
I.I.II. الفسفوليبيداتPhospholipids (الشحوم الفسفورية):

تنتمي معظم المواد الدسمة المتركزة بوفرة في أغشية الخلايا الحية إلى الفسفوليبيدات. تتألف الفسفوليبيدات من جزيئة غليسرول Glycerol ترتبط إليها في الموقعين /1 و2/ سلسلتان من الأحماض الدسمة، أما الموقع الثالث فيرتبط بزمرة فوسفات. وغالباً ما يرتبط إلى زمرة الفوسفات أساس عضوي مثل الكولين، أو السيرين، أو الإيتانولأمين. وتسمى هذه الفسفوليبيدات بحسب الأساس الآزوتي، مثل: فوسفايتديل كولين Phosphatidylcholine، أو فوسفايتديل سيرين Phosphatidylserine، أو فوسفاتيديل إيتانول أمين Phosphatidylethanolamine (الشكل 5–3). وتُعدُّ الفسفوليبيدات في آن معاً مركبات قطبية Polar،أو محبة للماء Hydrophilic،وذلك في الجزء من المركب الذي يحتوي مجموعة الفوسفات، ومركبات غير

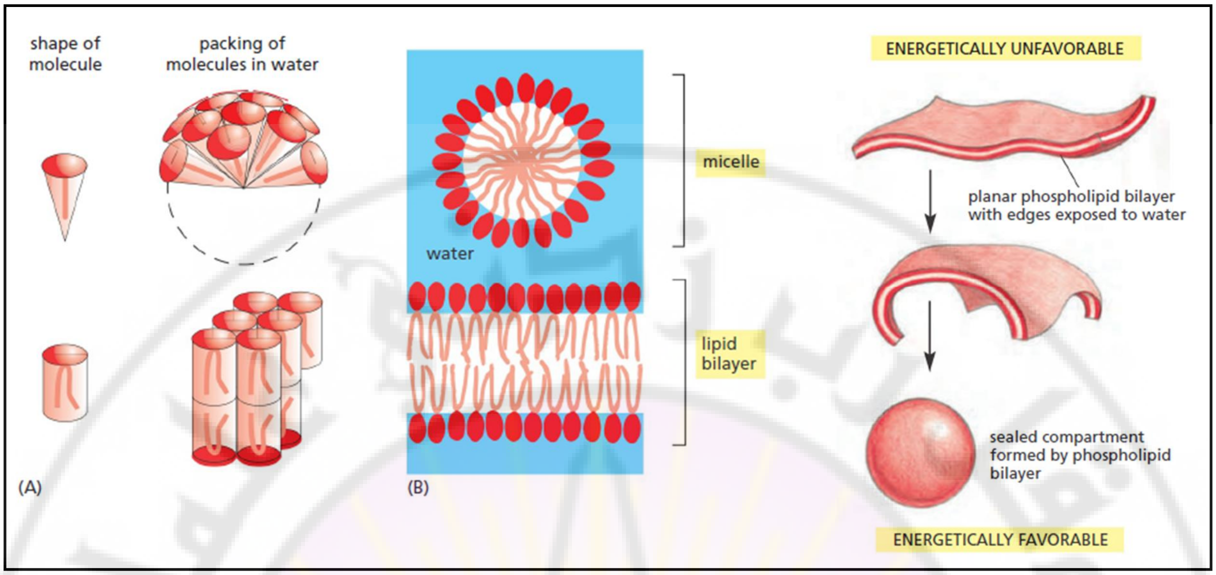
قطبية Nonpolar، أو كارهة للماء Hydrophobic، وذلك في الجزء الذي يضم سلاسل الأحماض الدسمة (الشكل 5–3) (انظر الفصل الثاني).

تشكّل الفسفوليبيدات طبقة ثنائية بشكل تلقائي في الوسط المائي!

عند تعرّض مجموعات كارهة للماء للأوساط المائية، فإن هذه المجموعات تتجمّع تلقائياً بعضها مع بعض محاولةً الابتعاد عن الماء، وذلك لخفض الطاقة الحرّة في جزيئاتها. ويؤدّي ذلك إلى انفصال طورين اثنين، الأول هو الماء والثاني هو الجزيئات الكاره له. أما في حال كانت الجزيئات ثنائية الميل/الطور Amphipatic، أي لديها طرف/رأس محب للماء وذيل كاره له، عندها يمكن للذيول الكارهة للماء أن تتجمع بعيدةً عن الماء، بينما تتجمع الأطراف القطبية باتجاه الماء لتتآثر معه، وتعمل على تثبيت تلك الجزيئات في الوسط المائي. ويكون تجمّع الذيول الكارهة للماء مختلفاً بحسب تكوين الجزيء. فإذا كان الجزيء يتألف من رأس قطبي وذيل واحد غير قطبي تتشكّل عادة المذيّلة Micelle، أما إذا تكوّن من رأس قطبي وذيلين اثنين كارهين للماء، عندها تتشكّل تلقائياً طبقة ثنائية من الجزيئات ثنائية الميل، وخير مثال عنها هي الفسفوليبيدات في الغشاء الخلوي (الشكل 5–4).

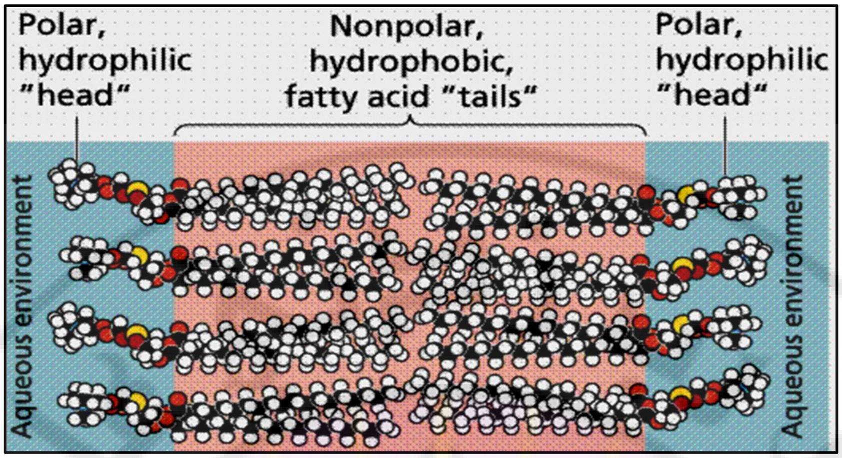


الشكل 5–3. يوضح البنية الكيميائية لأنواع الفسفوليبيدات المختلفة المكوّنة لغشاء الخلية.A) فوسفاتيديل إيتانول أمين، B) فسفاتيديل سيرين، C) فسفاتيديل كولين، D) سفنغوميلين.



الشكل 5-4. يبيّن تشكّل المذيّلة عند تجمّع الجزيئات ثنائية الطور مع ذيل وحيد كاره للماء، وتشكّل الطبقة الثنائية من الدسم مع وجود ذيلين كارهين للماء إضافةً للرأس القطبي (يسار). إنّ الشكل المستوي من الطبقة ثنائية الدسم هو غير محبّذ طاقياً. لذا، فإن الطبقة الثنائية للدسم تنطوي على نفسها لتشكّل كرة، الأمر الذي يشبه إحاطة الغشاء الخلوي بالعصارة الخلوية (يمين).

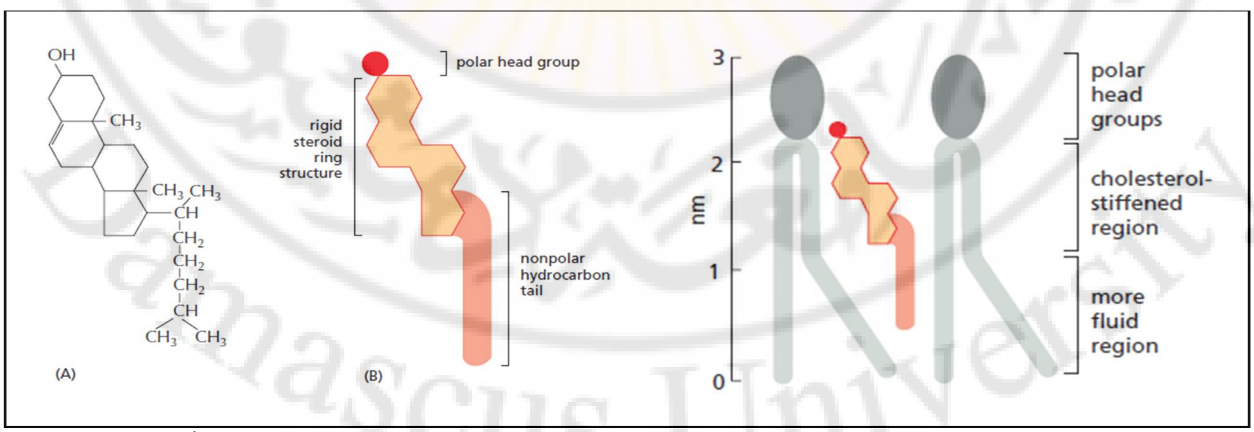
وعلى اعتبار أن الأوساط المحيطة بالغشاء الخلوي، سواء الوسط داخل الخلوي Intracellular Medium (العصارة الخلوية Cytosol) أم الوسط خارج الخلوي Extracellular Medium هي أوساط مائية، فإن الأجزاء الكارهة للماء في جزيئات الفسفوليبيد تقترب بعضها من بعض لتتوضع في مركز الغشاء تاركة الأجزاء المحبة للماء على تماس مع الوسطَيْن المائيَيْن المجاورين، الداخلي والخارجي. وتتشكل نتيجة لذلك طبقة ليبيدية مضاعفة Lipid Bilayers من الفسفوليبيدات في مركز الغشاء الخلوي (الشكل 5-5). ويمنع هذا الحاجز عملياً مرور المواد المحبة للماء التي تتركز داخل الخلية، مثل البروتينات، والإنزيمات، والمادة الوراثية، والنكليوتيدات نحو خارج الخلية.



الشكل 5-5. شكل تخطيطي يبين توضع الأجزاء المحبة للماء والكارهة له في الغشاء السيتوبلازمي.

II.I.II. الكولسترول Cholesterol:

تتركز جزيئات الكولسترول بشكل موازٍ للفسفوليبيد في الطبقة الليبيدية المضاعفة، وتشكل ما نسبته 9% من مجموع المواد الدسمة للغشاء الخلوي، وتعطيه نوعاً من المقاومة والصلابة (الشكل 5-6). وكلما انخفضت نسبة الكولسترول اكتسبت الأغشية الخلوية نسبة أعلى من المرونة، وهذا ما نجده في أغشية الشبكة السيتوبلازمية الداخلية، وجميع أغشية العُضيّات التي يتطلب أداؤها لوظائفها المرونة والليونة. من جهةٍ أخرى، تحتوي خلايا شوان Schwann Cells أعلى نسبة من الكولسترول مقارنة مع جميع خلايا جسم الإنسان، وهي بذلك تشكل طبقة عازلة Insulating Layer حول محاور الخلايا العصبية (العصبونات Neurons). ويعتقد أن لوجود الكولسترول في أغشية خلايا شوان بهذه النسبة المرتفعة علاقة مع وظيفتها العازلة.



الشكل 5-6. يبيّن بنية الكولسترول (a) والأقسام الثلاثة؛ القطبي والصلب والكاره للماء (B)، إضافةً إلى كيفية توضّع جزيء الكولسترول بين الفسفوليبيداتبحيث يكون جذر الهيدروكسيل في الكولسترول مجاوراً للرأس القطبي (مجموعة الفسفات) في الفسفوليبيدات (يمين). ويحدّد كل من الكولسترول والفسفوليبيدات ثلاثة أجزاء في كل من طبقتي الفسفوليبيدات، الأولى قطبية، والثانية قاسية نسبياً لوجود حلقات الكولسترول، والثالثة أكثر انسيابية وسيولة.

III.I.II. الشحوم المعتدلةNeutral lipids:

أو الغليسيريدات الثلاثية، إذ ترتبط ثلاث جزيئات من أحماض دسمة بجزيئة الغليسرول لتعطي جزيئاً خاملاً كيميائياً، وتوجد هذه المركّبات بكميات قليلة جداً في الأغشية الخلوية.

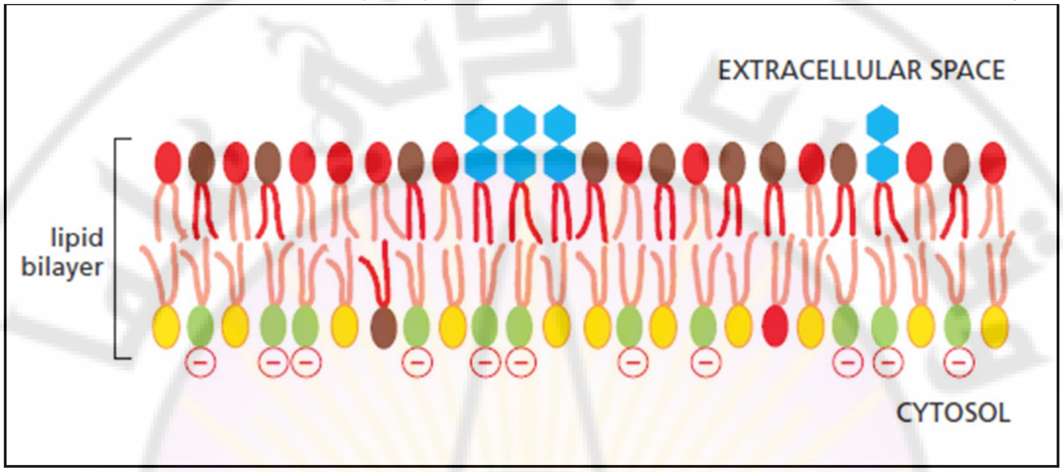
IV.I.II.الشحوم السكرية Glycolipids:

وهي عبارة عن جزيئات من الدسم ترتبط إليها جزيئات سكرية كالغلوكوز أو الغالاكتوز بروابط كيميائية قوية، وتكثر هذه المركبات في أغشية العصبونات Neurons. وتتركّز الشحوم السكرية بكثرة في الوريقة الخارجية من الطبقة الشحمية المضاعفة للغشاء الخلوي، بينما تتوضّع أجزاء الفسفوليبيدات غير المستقطبة (سلاسل الأحماض الدسمة) نحو عمق أو مركز الطبقة الشحمية (الشكل 5−7). ويعتقد أن لتوضع هذه المركبات مع البروتينات السكرية في الوريقة الخارجية دوراً في تعرف خلايا الجملة المناعية على خلايا الجسم نفسه.

من جهة أخرى يكون توزّع الفسفوليبيدات لا متناظراً Asymmetrical في معظم مناطق الغشاء الخلوي في عدد من الخلايا مثل كريات الدم الحمراء (الشكل 5−7)، إذ تميل بعض الفسفوليبيدات (مثل الفسفاتيديل إيتانول أمين والفسفاتيديل سيرين) للوجود في الوريقة الداخلية المقابلة للوجه السيتوبلازمي للغشاء، بينما تميل أخرى (مثل الفسفاتيديل كولين والسفنغوميلين) للوجود في الوريقة الخارجية من الغشاء. ولهذا التوزع اللامتناظر أهمية بيولوجية بالغة وتطبيقات متعددة، نذكر منها:

1. بسبب التوضّع شبه الكلّي للفسفاتيديل سيرين في الوريقة الداخلية للغشاء، تطغى الشحنة السالبة على الوجه السيتوبلازمي للغشاء نسبة للشحنة الأكثر إيجابيةً للوريقة الخارجية. ويكون لهذا التوزع أهمية بيولوجية إذ يرتبط إنزيم البروتين كيناز C(PKC) على الوجه السيتوبلازمي فقط من الغشاء نظراً لتوضّع الشحنة السالبة الضرورية لذلك.
2. يتوضّع الفسفاتيديل إينوزيتول، وهو أحد الفسفوليبيدات النادرة في الغشاء الخلوي، بشكل كلي في الوريقة الداخلية للغشاء، لتقوم بعض إنزيمات الكينازات بإضافة جذر فسفات على حلقة الإينوزيتول الخاصة به، مؤدّياً ذلك إلى خلق مواقع ارتباط لكثير من بروتينات العصارة الخلوية Cytosol واستحضارها إلى الغشاء الخلوي إذ ترتبط بالفسفاتيديل إينوزيتول المفسفر.
3. يحتوي الغشاء الخلوي على إنزيم الفوسفوليباز C (PLC) والذي يقوم بتفكيك الفسفاتيديل إينوزيتول في الوريقة الداخلية للغشاء محرّراً جزءاً من الشحم الفسفوري يقوم بتحريض خروج الكالسيوم من مخازنه في الشبكة السيتوبلازمية الداخلية إلى العصارة الخلوية، ومن ثم تفعيل الخلية Cell Activation.

4. يمكن ملاحظة اللاتناظر في توزّع أنواع الفسفوليبيدات في الخلايا الحيوانية الميتة عن تلك الحيّة. فعندما تخضع الخلية الحيوانية للاستموات Apoptosis (انظر الفصل الثاني عشر)، ينتقل الفسفاتيديل سيرين بسرعة من الوريقة الداخلية إلى الوريقة الخارجية للغشاء، ويؤدّي بذلك دوراً مهمّاً في تفعيل خلايا البالعات الكبيرة Macrophages التي تأتي وتُبْلِعِم (تهضم) الخلية الميّتة.



الشكل 5-7. يبيّن توضّع الشحوم السكرية (بالأزرق) في الوريقة الخارجية من الغشاء الخلوي.
ملحوظة: إن الألوان المستخدمة في الدلالة على نوع الشحم الفسفوري هي نفسها المبيّنة في الشكل 5-3.

V.I.II . السفنغوليبيدات Sphingolipids:

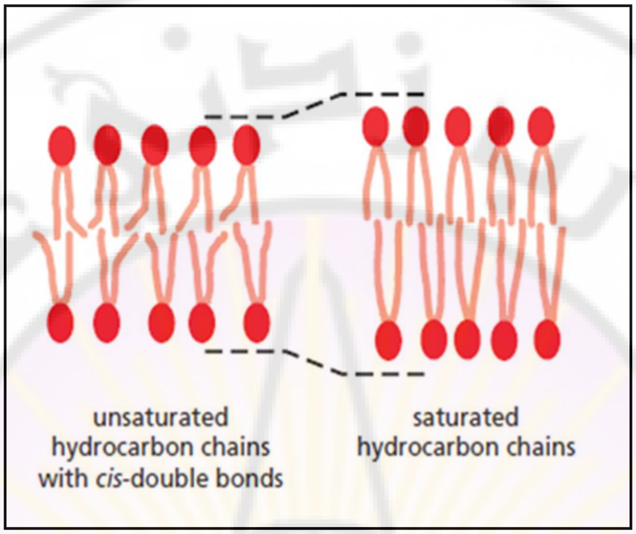
وتضم في تركيبها مادة السفينغوزين Sphingosine، ومن أبسط أنواعها مادة السيراميد Ceramides التي توجد في كل من الأنسجة النباتية والحيوانية، والسفينغوميلين Sphingomyelin الذي يتركز بكثرة في الأنسجة العصبية (الشكل 5-3). وتتألف هذه المركبات بشكل عام من جزيئة غليسرول ترتبط بسلسلتين طويلتين من الأحماض الدسمة. وترتبط على الكربون الثالث زمرة كيميائية تختلف باختلاف المركب، فقد تكون فسفو كولين كما في السفنغوميلين Sphingomyelin، أو جزيئة سكرية، أو عديد سكاريدي في مركبات أخرى. وتتركز هذه المركبات بشكل خاص في الوريقة الخارجية من الطبقة الليبيدية المضاعفة (الشكل 5-7).

VI.I.II. خصائص المواد الدسمة الغشائية ودورها:

تؤدي المواد الدسمة دوراً في تحديد درجة سيولة Fluidity الغشاء الخلوي إذ إنّ هذه السيولة تتعلق بالعوامل التالية:

1. وجود أو غياب الروابط المضاعفة في السلسلة الكربونية، إذ إنّ وجود الروابط غير المضاعفة يؤدي إلى زيادة سيولة الغشاء، أما الإشباع فيعطيه القوام الدبقي اللزج (الشكل 5-8).

2. وجود الكولسترول الذي يعطي الغشاء صلابة تزداد بزيادة عدد جزيئاته في الغشاء.
3. درجة الحرارة: إذ يؤدي انخفاض الحرارة إلى اصطناع الكائن الحي لدُسُم غير مشبعة مما يؤدي إلى زيادة سيولة الغشاء، والتكيّف مع انخفاض درجة الحرارة.

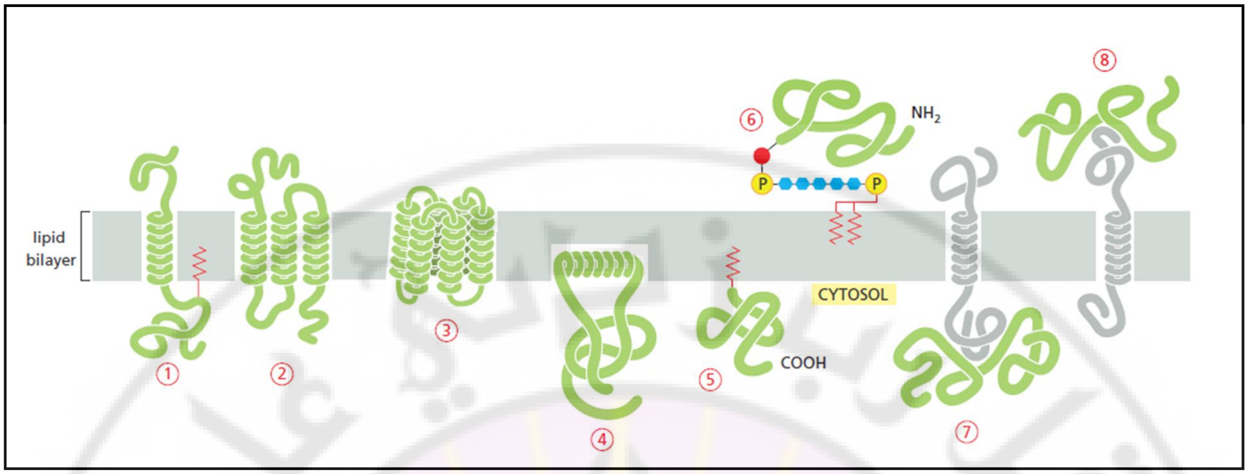


الشكل 5-8. يوضح سيولة الطبقة الدسمة: الحال السائلة مع روابط غير مشبعة (يسار)، والحال اللزجة مع روابط مشبعة (يمين).

II.II. بروتينات الغشاء الخلوي Cell Membrane Proteins:

ترتبط طبيعة وكمية البروتينات التي تدخل في تركيب الغشاء الخلوي بوظيفة الخلية، وتتراوح نسبة هذه البروتينات بين /25%/ و /75%/ من كتلة الغشاء، وهي بصورة عامة أقل عدداً وأكبر حجماً من المواد الشحمية، إذ توجد /50/ جزيئة دسم مقابل كل بروتين، إلا أن حجم البروتين أكبر بنحو /30-50/ ضعفا من حجم جزيئة الدسم. ويرتبط نحو /70%/ من بروتينات الغشاء الخلوي بالدسم الفوسفورية غير المحبة للماء.

وهنالك عدة أشكال لارتباط البروتينات الغشائية مع الطبقة الثنائية للشحوم الفسفورية يوضّحها الشكل 5-9.

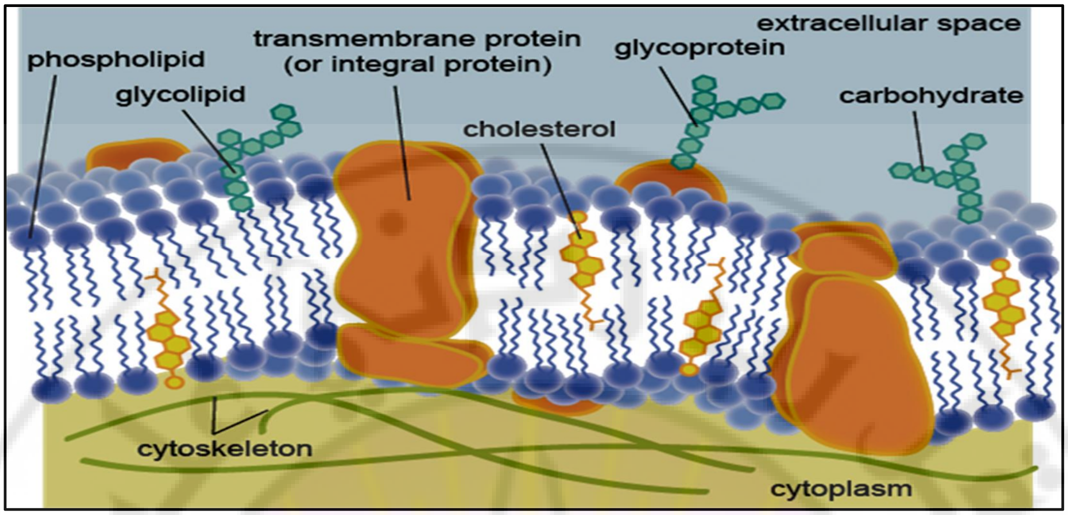


الشكل 5-9. يبيّن الطرق المختلفة التي تترافق فيها البروتينات مع الغشاء الخلوي. تعبُرُ معظم البروتينات الغشائية طبقة الفسفوليبيدات المضاعفة كحلزون α وحيد Single α helix (1)، أو عدة حلزونات α (2)، أو كبنية صفائحة β sheet ملتفّة. وهنالك بروتينات أخرى توجد على جانب واحد من الغشاء. وبعض هذه البروتينات يتثبّت على الوجه السيتوبلازمي للغشاء عن طريق تشكيل روابط كارهة للماء للـ α helix مع إحدى طبقتي الغشاء (4) أو عن طريق روابط تساهمية مع الأحماض الدسمة (5)، أو عن طريق ارتباط الجزء السكّري من البروتين السكري Glycoprotein مع الفسفاتيديل إينوزيتول في الوريقة الخارجية للغشاء (6)، وأخيراً، يمكن لبعض البروتينات أن تتثبّت في الغشاء عبر تآثرها غير التساهمي(وغالباً عبر التآثر الكاره للماء Hydrophobic Interaction) مع بروتينات غشائية أخرى (7 و 8).

ويمكن عموماً تقسيم البروتينات الغشائية إلى قسمين رئيسيين:

I.II.II. البروتينات المتداخلة Integral Proteins:

وهي في معظمها بروتينات عابرة للغشاء Trans-membrane Proteins، إذ تتألف من جزء كاره للماء يتركز في مركز الغشاء، ويتآثر مع الذيول الكاره للماء للفسفوليبيدات، وآخر محب للماء يوجد على تماس مع الوسط المحيط بالخلية أو مع السيتوبلازما. كما يمكن لهذه البروتينات أن تمتلك فقط جزءاً (أو مجالاً Domain) داخل غشائي، وجزءاً آخر يمتد إلى خارج أو داخل الخلية وليس كلاهما معاً، وتدعى عندها فقط بالبروتينات المتداخلة Integral Proteins. ومثال هذه البروتينات: المستقبلات الخلوية Cellular Receptors، والقنوات الأيونية Ionic Channels، والمضخات الأيونية Ionic Pumps، وكذلك البروتينات الناقلة Carriers Proteins أو ما يدعى بمعقّدات Translocases. وتُعدُّ هذه البروتينات أساسية جداً لبناء الغشاء الخلوي ووظيفته ، كما أن قسماً من البروتينات الذاتية تتوضع داخل الطبقة الشحمية المضاعفة (5-10).



الشكل 5-10. شكل تخطيطي يوضح بنية البروتينات المتداخلة والعابرة للغشاء الخلوي.

ترتبط البروتينات داخل الغشائية أو العابرة له Transmembrane Proteins بشدة مع المواد الدسمة الموجودة في طبقتي الغشاء الخلوي، مما يستدعي استخدام طرق خاصة لفصلها ودراسة تركيبها، وتعتمد بشكل أساسي على استخدام عوامل فعّالة على السطح Surfactants تتنافس مع الفسفوليبيدات على الارتباط مع البروتين وتفكّك ارتباطاته مع الغشاء. وتختلف البروتينات الغشائية بعدد مرات عبورها، فبعضها يعبر الغشاء الخلوي مرة واحدة فقط، وبعضها يعبره مرات عدة.

البروتينات العابرة مرة واحدة Single-Pass Transmembrane Proteins:

,تقوم هذه البروتينات بدور مستقبلات منشِّطة أو مثبِّطة مثل مستقبلات الإنسولين ومستقبلات عوامل النمو (الشكل 5-11).

البروتينات العابرة عدة مرات Multi-Pass Transmembrane Proteins:

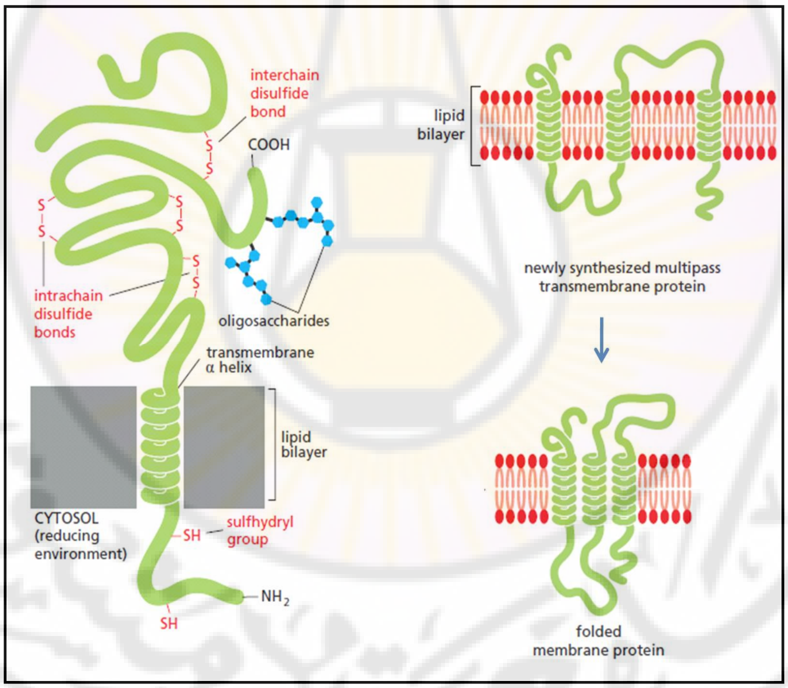
تم الكشف عن هذه البروتينات بطريقة الكسر الجليدي Freeze Fracture، وتبيَّن أنها تعبر الطبقة الدسمة المضاعفة عدة مرات (الشكل 5-11).

II.II.II. البروتينات المحيطية Peripheral Proteins:

توجد هذه البروتينات ملتصقة إما بالوجه الخارجي وإمّا بالوجه الداخلي للغشاء الخلوي، وترتبط بمكوناته إما بروابط ضعيفة (روابط هيدروجينية)، أو بروابط كيميائية تساهمية قوية. فمثلاً توجد بروتينات G(G-proteins) التي تؤدي دوراً مهماً في جملة تنبيغ الإشارة Signal Transduction عبر الغشاء مرتبطة بالوجه الداخلي بروابط ضعيفة، بينما تكون بعض الإنزيمات ذات الفعالية المفسفرة أو ما يدعى بالكينازات

Kinases مثبّتة على الطرف السيتوبلازمي للغشاء بروابط تساهمية (الشكل 5-9، الارتباطات 4 و 5) (انظر الفصل الحادي عشر). ومن أنواع البروتينات المرتبطة إلى الوجه خارج الخلوي من الغشاء نذكر إنزيم إستيراز الأستيل كولين Acetylcholine Esterase الذي يوجد بوفرة في أغشية الكريات الحمر، وفي أغشية عناصر المشبك العصبي Synapse، وكذلك إنزيمات الأمينو ببيتداز Amino Peptidase. ونشير إلى أن هذه البروتينات غير ضرورية لثبات بنية الغشاء، وإنما هي عبارة عن بروتينات مُلحقة تساعد المستقبلات الغشائية في نقل الإشارة بعد ارتباط المستقبلات العابرة للغشاء بالربائط Ligands النوعية لها.

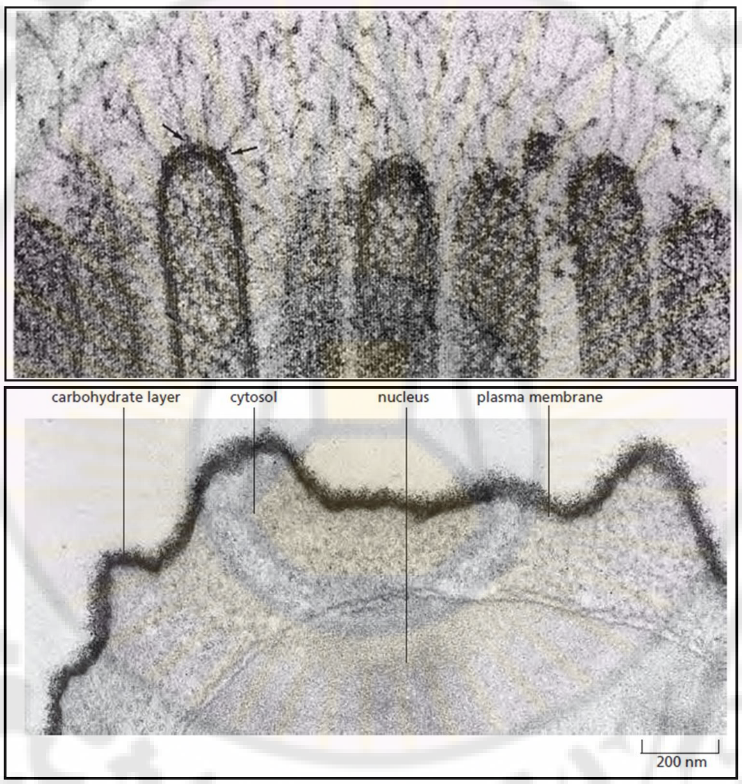
والجدير بالإشارة أن كثيراً من البروتينات الغشائية مرتبطة بشكل غير مباشر مع ألياف الهيكل الخلويCytoskeleton، ولا سيّما ألياف الأكتين والألياف المتوسطة، عبر بروتينات محيطية وسيطة تؤمّن نقل الإشارة التي يتحرّاها البروتين الغشائي في البيئة المحيطة بالخلية وينقلها عبر الهيكل الخلوي إلى النواة، مركز التحكّم بالخلية مصدر أوامر العمليات!



الشكل 5-11. يبيّن بنية بروتين عابر للغشاء لمرّة واحدة (يسار) وبروتينات عابرة للغشاء عدة مرات (يمين). وتظهر في الشكل البنية الثانوية للبروتين α helix الممتدة على طول الطبقة الثنائية للشحوم الفسفورية إذ يتثبّت البروتين عبر روابط كاره للماء مع الأحماض الدسمة للشحوم الفسفورية، كما تظهر مجموعات السلفهيدريل SHالتي تكون مُرجعة في الجزء السيتوبلازمي للغشاء نظراً للبيئة المُرجِعة Reducing داخل الخلية، بينما تكون مُؤكسَدَة خارج الخلية وتشكّل رباط ثنائية الكبريت تثبّت البنية الثلاثية للبروتين في الجزء خارج الخلوي نظراً للبيئة المؤكسِدَة خارج الخلايا. ويمكن أن يرتبط البروتين أيضاً بقليلات سكاكر في حال كونه بروتيناً سكّريّاً (يسار). أما بالنسبة للبروتينات التي تعبر الغشاء عدة مرات على شكل α helix فتكون الحلزونات المشكّلة للأجزاء المتداخلة مع الغشاء أول نشأتها متباعدةً بعضها عن بعض لتعود وتجتمع الحلزونات معاً وتشكّل روابط كارهة للماء تثبّت البنية الثالثية للبروتين العابر للغشاء الخلوي (يمين).

III.II. المعطف الخلوي Cell Coat

تمت مشاهدة المعطف الخلوي أوّل مرة عام 1955 عند دراسة الزغابات الدقيقة Microvilli في الخلايا الظهارية للحويصل الصفراوي، ومن ثمّ في الخلايا الظهارية للأمعاء الدقيقة والكلية وفي بعض الغدد. ويظهر المعطف الخلوي بشكل خيوط دقيقة متشابكة تتوضع عمودياً على الغشاء الخلوي وترتبط بالوريقة الخارجية. أما عند استخدام الطرق الكيميائية الخلوية فيظهر بشكل تكثف متركز على السطح الخارجي للغشاء الخلوي،. بينما يبدو ذا بنية ليفيّة في حال استخدام الطرق المناعية (الشكل 5-12).



الشكل 5-12: صورتان للمعطف الخلوي بالمجهر الإلكتروني. (أعلى) صورة للزغابات المعوية الدقيقة المحاطة ببنية شبه ليفية من عديدات السكاكر العمودية على الغشاء الخلوي. (أسفل) صورة لغشاء خلية لمفاوية توضّح الطبقة السميكة السكّرية المحيطة بالخلية.

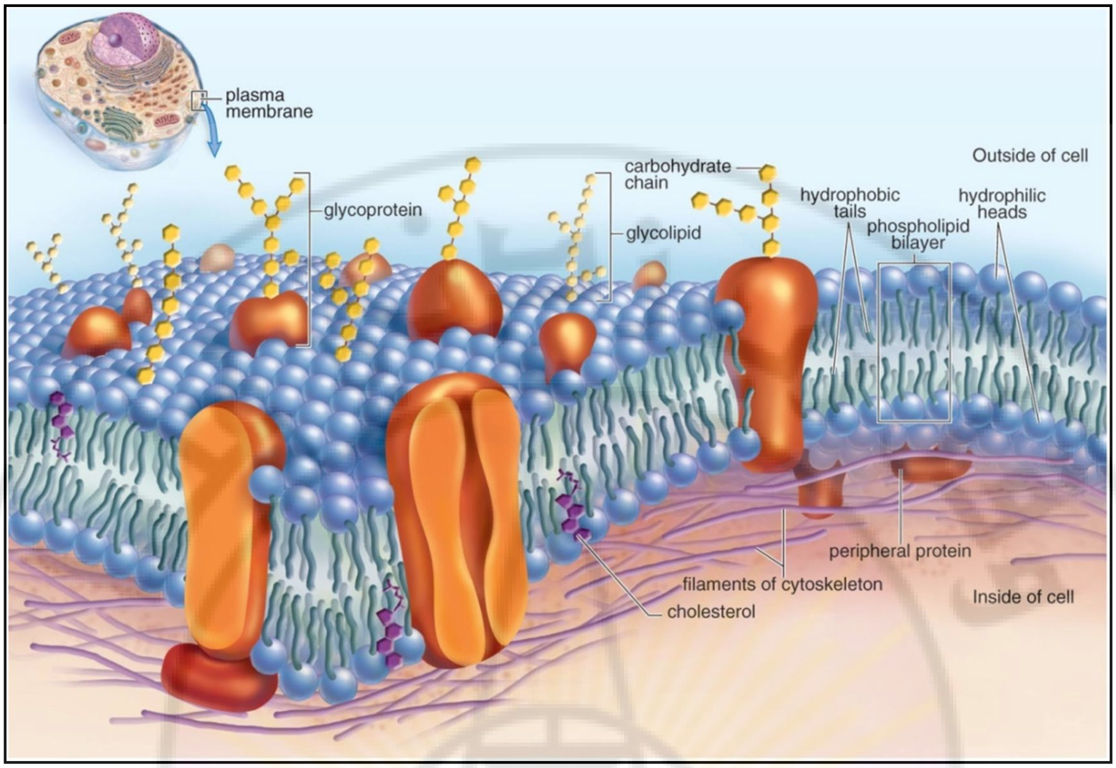
يتكوّن المعطف الخلوي من عديدات سكاكر سطحية ترتبط مع: 1) المكوّنات الشحمية الغشائية لتشكّل جزيئات شحمية سكرية؛ 2) البروتينات الغشائية المتداخلة والعابرة للغشاء، لتشكّل بروتينات سكرية وبروتيوغليكان؛ و 3) البروتينات الغشائية المحيطية.

ويرتبط دور المعطف الخلوي بالمركبات السكرية التي تدخل في تكوينه. وهو يقوم بعدة أدوار، من أهمها:

1. وقاية الغشاء الخلوي: يتمتع المعطف الخلوي بمقاومة كبيرة لمعظم الإنزيمات الحالّة للمواد الدسمة والبروتينات، كما يقوم بدور فلتر فيمنع تسرّب الجزيئات الكبيرة إلى الغشاء الخلوي.
2. تحديد الشحنة الكهربائية للسطح الخلوي: يتميز السطح الخلوي بشحنة كهربائية سلبية تنتج عن وجود الحمض السيالي. وتساعد هذه الشحنة في حركة الخلايا، إذ تتحرّك الخلايا عادةً باتجاه القطب الموجب في أوساط الاستنبات.
3. امتصاص بعض المواد: يمتص الغشاء الخلوي للكريات الحمر بعض المواد ويثبتها.
4. المشاركة في تحديد المستضدات السطحية للخلايا وتقديمها لخلايا الجملة المناعية. وقد تم التأكد من دور سكاكر المعطف الخلوي في التعرف الخلوي، وثبت أن السكاكر الموجودة في أغشية الكريات الحمر تحدّد الزمر الدموية الأساسية ABO.
5. التداخل في بعض النشاطات الإنزيمية.
6. التداخل في نقل بعض المواد.
7. المساهمة في الالتصاق الخلوي Cell Adhesion.

IV.II. النموذج الفسيفسائي السائل للغشاء الخلوي Fluid Mosaic Model

اعتماداً على المعطيات السابقة التي أسست لها دراسات المجهر الإلكتروني والدراسات النسيجية والكيميائية الحيوية تم وضع نموذج الشطيرة Sandwich للغشاء الخلوي، وفيه تتركز المواد الدسمة بشكل طبقة مضاعفة محورية تحيط بها البروتينات من الأعلى والأسفل بشكل طبقتين غير مستمرتين.لكن تبين وجود آليات تبادل وعبور للمواد عبر الغشاء الخلوي لا يفسرها النموذج السابق. إذ تتمكّن الجزيئات والأيّونات المعدنية من العبور بحريّة بالانتشار البسيط دون الحاجة إلى الطاقة(أنظر أدناه). ولتفسير ذلك، تم اقتراح وجود قنوات أو ثقوب في الغشاء، بالإضافة إلى اكتشاف أن ليبيدات الغشاء سائلة وليست صلبة. كما أكدت دراسات الفلورة المناعية والنظائر المشعة أن البروتينات تتحرك بسهولة من منطقة إلى أخرى ضمن الغشاء الخلوي. وقد حَدَت مجمل هذه الملاحظات بالباحثَيْنJ. Singer و G. Nicolson عام 1972 لاقتراح البنية الفسيفسائية السائلة للغشاء الخلوي (الشكل 5-13).



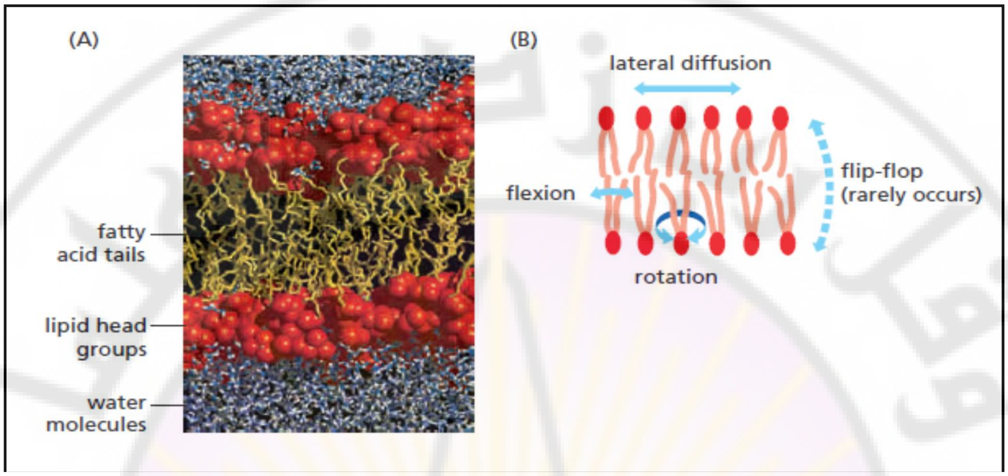
الشكل 5–13. نموذج البنية الفسيفسائية للغشاء السيتوبلاسمي. ويتوضّح فيه شكل الشطيرة الممثّلة للطبقة الثنائية من الفسفوليبيدات يتبعثر خلالها عدد كبير من البروتينات الغشائية العابرة للغشاء أو المتداخلة فيه أو المحيطية. كما تظهر جزيئات الكولسترول وقليلات السكاكر المرتبطة إما بالبروتينات وإمّا بالشحوم. كل ذلك يعطي ذلك الشكل الفسيفسائي المتنوّع للغشاء الخلوي.

وفي الواقع، يعتمد النموذج الفسيفسائي السائل بشكل رئيسي على توضّع جزيئات البروتينات بشكل فسيفسائي ضمن الطبقة الثنائية من الفسفوليبيدات وعلى حركة المكونات الغشائية، التي أثبتتها العديد جداً من التجارب المخبرية، وتضمّ حركة المكونات الشحمية إضافةً إلى حركة البروتينات الغشائية.

حركة المواد الشحمية Lipid Movement

يمكن للمكونات الشحمية الموجودة في الغشاء الخلوي أن تقوم بنوعين من الحركات: حركات انتقالية وحركات انثنائية مرنة (الشكل 5–14). تكون حركة الفسفوليبيدات بالانتشار الجانبي Lateral Diffusion سريعةً جداً (نحو 10^7 حركة بالثانية)، وتظهر بوضوح في الدسم صغيرة السلسلة وغير المشبعةإذ تتبادل فيها الفسفوليبيدات مواقعها مع مجاوراتها من الفسفوليبيدات الأخرى ضمن الطبقة الواحدة للغشاء، بينما يكون التبادل بين الطبقتين بطيئاً ونادر الحدوث بالنسبة للفسفوليبيدات وسريعاً وكثير الحدوث بالنسبة لجزيئات الكولسترول. وعلى سبيل المثال، نذكر أنه إذا احتاج جزيء الفسفوليبيد لزمنٍ ما ليتحرك حركة جانبية مسافة 5 نانومتر، فإنه يحتاج إلى أكثر من /100/ ضعف من هذا الزمن ليتحرك المسافة نفسها بين طبقتي الغشاء

الخلوي. إضافةً لذلك، يمكن للفسفوليبيدات أن تدور حول محورها أو أن تميل إلى اليمين أو اليسار. وتتعلق الحركات الانثنائية للجزيئات غير المشبعة بمرونة الارتباطات المضاعفة، إذ تزداد سيولة الغشاء بازدياد درجة عدم الإشباع، كما ترتبط أيضاً بكمية الكولسترول، فزيادته تؤدي إلى زيادة صلابة الغشاء الخلوي.



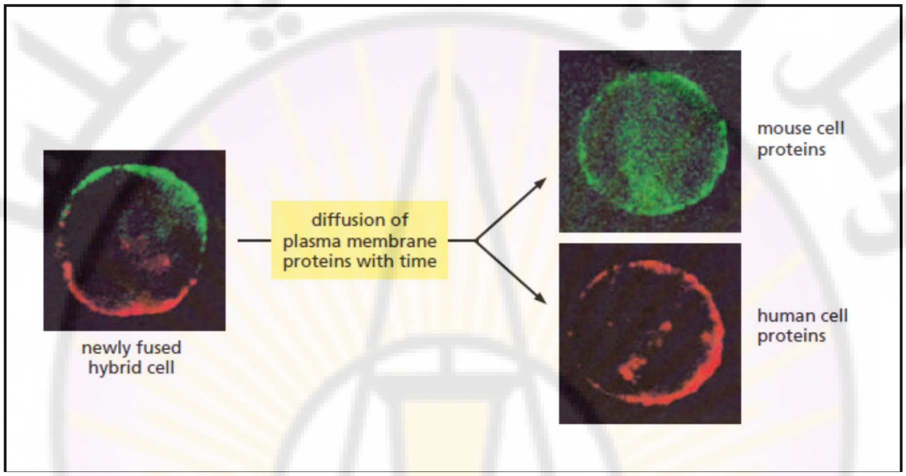
الشكل 5-14. يبيّن ورَيقتَيْ الغشاء الخلوي (A) والأشكال المختلفة لحركة الفسفوليبيدات(B)التي تتضمّن الانتشار الجانبي Lateral Diffusion، والهجرة نادرة الحدوث للفسفوليبيدات من إحدى الوريقتين إلى الأخرى وتدعى بالانقلاب Flip–Flop، ودوران Rotation جزيء الفسفوليبيد حول نفسه، وأخيراً حركة انثنائية مرنة Flexion للأحماض الدسمة المكوّنة للذيل الكاره للماء للفسفوليبيد.

حركة البروتينات Protein Movement

أثبتت الدراسات الحديثة أن البروتينات التي تدخل في تركيب الغشاء الخلوي قابلة للحركة، ويمكن تشبيه حركة البروتينات ضمن الغشاء الخلوي بحركة جبل جليدي في المحيط. ويمكن شرح وتفسير هذه الحركة بالاعتماد على نظرية سينغر ونيكولسون المتعلقة ببنية الغشاء الخلوي، إذ افترض هذان العالمان أن المسافة بين البروتينات الغشائية تتعلق بمجموعتها الكربوكسيلية، وتحافظ الشحنة السالبة لهذه المجموعات على مسافة معينة بين البروتينات، ويؤدّي ذلك إلى توزعها بشكل متجانس.

يغيّر انخفاض درجة الحموضة pH توزّع البروتينات وتجمعها في مناطق محددة من الغشاء، وذلك نتيجة تغيّر مقدار الأيونات السالبة التي تحتويها البروتينات. وعندما يحصل تلامس بين خليتين حاملتين لشحنة سالبة في منطقة التماس، فإن الشحنة السالبة تختفي من هذه النقطة بسبب هجرة وحركة الجزيئات البروتينية. وتبدو هذه الظاهرة واضحة عند مراقبة وتتبع حركة البروتينات في الكريات الحمر، إذ إنّ الغشاء الخلوي للكريات الحمر يثبّت الحديد الغروي ويلونه بالأسود، ولكن عند إرغام الكريات على الالتصاق بعضها مع بعض فإننا نلاحظ اختفاء اللون الأسود من مناطق الاتصال بسبب هجرة البروتينات السكرية العائدة للغشاء الخلوي.

ويُظهر الشكل 5–15 إحدى التجارب الرائدة في توضيح حركة البروتينات الغشائية إذ تم صهر خليتين، الأولى فأرية والثانية بشرية، تعبّر كلّ منهما عن بروتينات مختلفة. فإذا ما تمّ وسم الخلية المنصهرة بأضداد Antibodies مفلورة نوعية لبروتينات الفأر وبروتينات الإنسان، فإن الخلية المنصهرة حديثاً تبدي تلوّناً يعكس توزع البروتينات الفأرية والبشرية بشكل مستقل بعضهما عن بعض. أما بعد مضيّ وقت محدّد، نلاحظ أن كلّاً من البروتينات الفأرية والبشرية قد انتشرت على كامل الغشاء الخلوي للخلية المنصهرة، مما يدعم وجود حركة للبروتينات ضمن الغشاء.

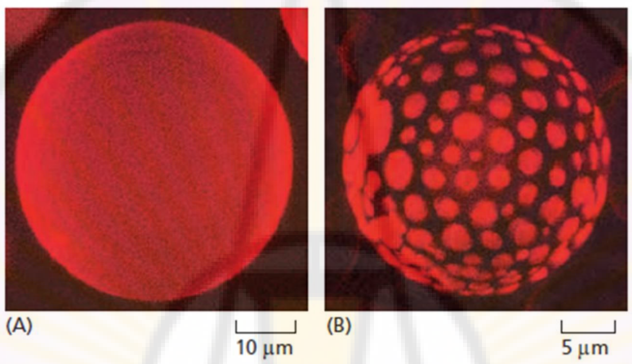


الشكل 5–15. يبيّن حركة البروتينات الفأرية والبشرية لتغطّي مع مضيّ الوقت كامل غشاء الخلية الناتجة عن صهر خلية فأرية وأخرى بشرية.

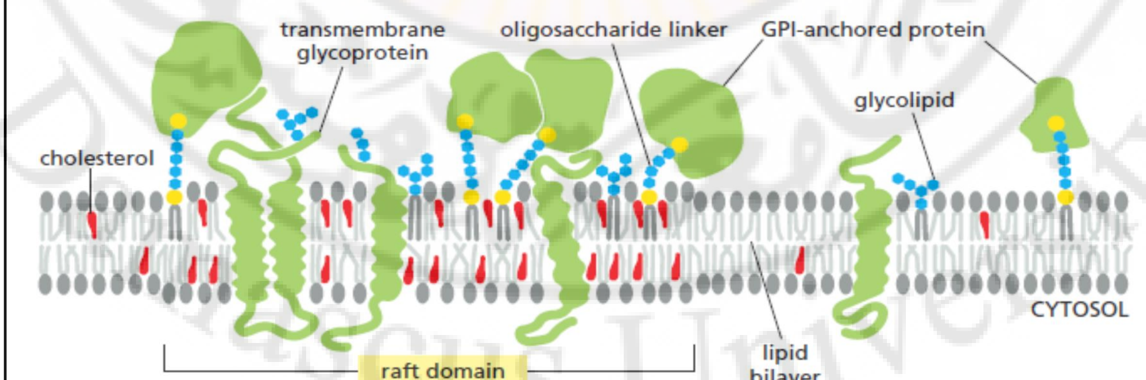
الطافيات الشحمية Lipid Rafts

على الرغم من سيولة الغشاء الخلوي التي ذكرناها للتو، فإن الطبقة الثنائية للغشاء يمكن أن تشكّل مجالات (نطاقات) Domains مختلفة التركيب على امتداد الغشاء الخلوي تكون غنيّةً بأنواع محدّدة من البروتينات والشحوم تُعرَف باسم الطافيات الشحمية، تكون لها وظائف نوعية في الخلية كالانخماصات التي تكتَنِف الإفراز الداخلي Endocytosis. يدعم ذلك التجارب التي استخدمت جزيئات اصطناعية مؤلفة من شحوم ثنائية الطبقة (الشكل 5–16)، التي أثبتت اختلاف توزع الشحوم في الغشاء باختلاف تركيب تلك الشحوم. فعلى سبيل المثال، إذا مزجنا الفسفاتيديل كولين مع السفينغوميلين بنسبة /1:1/ نحصل على أجسام شحمية Liposomes متجانسة الغشاء (الشكل 5–16 A)، أمّا إذا مزجنا الفسفاتيديل كولين مع السفنغوميلين مع الكولسترول بنسبة /1:1:1/ فنحصل على تركيب متغاير Heterogenous للغشاء ثنائي الطبقة إذ يكون تركيب وتركيز الشحوم في مناطق مختلفاً عن الأخرى (الشكل 5–16 B). مع ذلك، فإن هذه الأجسام الشحمية الاصطناعية ذات الأبعاد المكرونية لا تعكس التكوين الحقيقي للطافيات الشحمية الموجودة على

الغشاء الخلوي، والتي تكون أولاً بأبعاد نانوية، وثانياً لاحتواء الطافيات الشحمية على تجمّعات Clusters من بروتينات معيّنة تتآثر مع شحوم معيّنة دون غيرها في الغشاء الخلوي (الشكل 5-17). وبسبب تجمع البروتينات وأنواع من الشحوم في مجالات الغشاء Membrane Domains هذه، يكون الغشاء في الطافيات الشحمية ذا سماكة أكبر من المناطق المجاورة للغشاء، ويمكن ملاحظة ذلك بالمجهر الإلكتروني. وأخيراً، يمكن للطافيات الشحمية أن تقاوم بعثرتها نتيجة ديناميكية الغشاء التي ذكرناها آنفاً، وذلك بسبب التآثرات بين البروتينات Protein-Proteins Interactions والبروتينات مع الشحوم Protein-Lipid Interactions والشحوم مع الشحوم Lipid-Lipid Interactions المكوّنة للطافيات.



الشكل 5-16. يختلف توزع الشحوم في الطبقة الشحمية الثنائية باختلاف تركيبها. ويظهر في الشكل غشاء مكوّن من فسفاتيديل كولين وسفنغوميلين بنسبة 1:1 (A)، ومن فسفاتيديل كولين وسفنغوميلين وكولسترول بنسبة 1:1:1 (B). وقد استخدم صباغ يتوزع بشكل مختلف حسب تكوين الشحوم. بمعنى آخر، فإن المناطق القاتمة في الشكل B لا تمثّل فراغات في الغشاء، بل هي مناطق أقلّ تلوّناً بالصباغ المستخدم نتيجة ضعف توزعه في الشحوم المتجمعة في تلك المناطق.



الشكل 5-17. الطافيات الشحمية Lipid Rafts. ويكون تركيز الكولسترول والشحوم السفنغوزية والفسفاتيديل كولين والشحوم السكرية وبعض البروتينات المثبّتة على الغشاء والعابرة للغشاء أكبر في هذه المناطق نسبةًلغيرها في الغشاء الخلوي.

أغشية الخلايا السرطانية Membranes of Cancer Cells

يخضع الغشاء والمعطف الخلويين في الخلايا الورمية لعدّة تغيرات بنيوية، سواءً من حيث مكوناتهما الشحمية أم البروتينية، والتي قد تنعكس في تبدّل بعض الخصائص لكلّ منهما. ونذكر من بين هذه التبدّلات:

1. زيادة سيولة الغشاء Membrane Fluidity: وتنتج عن زيادة عدم الإشباع في الأحماض الدسمة للشحوم الفوسفورية، وقلة كمية الكولسترول الغشائي.
2. زيادة شحنة السطح الخلوي Membrane Charge: وتعود إلى زيادة كمية الحمض السيالي المسؤول عن الشحنة السالبة الإجمالية على سطح الخلية.
3. تغير مستضدات الغشاء Membrane Antigenicity: إذ يلاحظ ظهور مستضدات Antigens جديدة واختفاء مستضدات كانت موجودة، وكذلك ظهور مستضدات جنينية.
4. اختلال آليات الالتصاق الخلوي Cell Adhesion: إذ يحصل تغير في التصاق الخلايا بعضها مع بعض أو مع ألياف المطرس خارج الخلوي، مما يمهّد لهجرة الخلايا من النسيج وانتقالها إلى نسج أخرى (انظر الفصل السابع). في الواقع، تصبح الخلايا الورمية التي فقدت إمكانية الالتصاق قادرة على الانتشار في مناطق مختلفة من الجسم، إلا أن هذا الانتشار يتم وفق نظام محدد وباتجاه أنسجة وأعضاء معينة تختلف باختلاف الخلايا الورمية، ونوع ودرجة الورم. وعلى سبيل المثال، نذكر أن خلايا سرطان الثدي تميل إلى الانتقال إلى العظام بشكل خاص. ويعتمد انتشار الخلايا السرطانية على نموذج اللكتينات (بروتينات مرتبطة بالسكاكر) الموجودة على السطح، إذ تحمل الخلايا السرطانية لكتينات تختلف عن لكتينات الخلايا الطبيعية.

ثالثاً. وظيفة الغشاء الخلوي والنقل عبر الغشاء

Cell Membrane Function& Transport Across Membranes

إنّ الوظيفة الرئيسية للغشاء الخلوي هي تنظيم عبور الأيّونات والجزيئات المنحلة وغير المنحلة من وإلى داخل الخلية، بحيث يؤمّن للخلية حمايتها من التبدّلات القائمة في محيطها، وفي نفس الوقت يؤمّن كل مستلزمات العمليات الاستقلابية داخل الخلوية كما يطرح الفضلات الناتجة عن تلك العمليات التي قد تكون سامّة إذا ما تراكمت داخل الخلية.

ومن المهم أن نشير بدايةً إلى الاختلاف في توزع أهم الأيّونات والجزيئات الأخرى بين داخل الخلية وخارجها (الجدول 5–1).

الجدول 5–1: الاختلاف في توزع أهم الأيونات والجزيئات على جانبي الغشاء الخلوي

الأيّونة أو المركب	التركيز خارج الخلية	التركيز داخل الخلية
Na^{+}*	142 mEq/L	10 mEq/L
K^{+}	4 mEq/L	140 mEq/L
Ca^{++}	2.4 mEq/L	0.0001 mEq/L
Mg^{++}	1.2 mEq/L	58 mEq/L
Cl^{-}	103 mEq/L	4 mEq/L
HCO_3^{-}	28 mEq/L	10 mEq/L
الفوسفات	4 mEq/L	75 mEq/L
الغلوكوز **	90 mg/dl	0.20 mg/dl
الأحماض الأمينية	30 mg/dl	200 mg/dl
البروتينات	2 g/dl	16 g/dl
pH	7.4	7.0

* mEq/L: ميللي معادل (مكافئ) باللتر. ** mg/dl: ميللي غرام بالـ 100 مل.

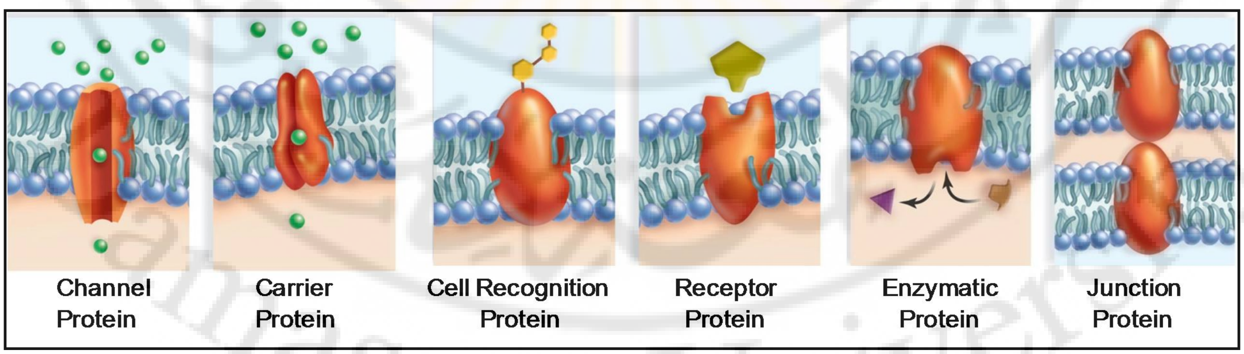
ويكون دور المكوّنات الشحمية أساسيّاً في تكوين الطبقة الثنائية الكارهة للماء التي تشكّل حاجزاً انتقائياً لمرور العديد جداً من المواد المنحلّة والأيّونات، ولا سيّما أنّ (كما رأينا في الجدول 5–1) بعض الأيّونات تختلف بتراكيزها بأكثر من 20 ألف ضعفٍ، كما هي الحال بالنسبة لأيّونات الكالسيوم، ومن ثمّ كان لا بدّ من وجود آلية دقيقة تمنع العبور العشوائي للأيّونات إلى داخل العصارة الخلوية. إضافةً لذلك، تؤمّن المكونات الشحمية قاعدة ارتكاز أساسية للبروتينات الغشائية، إضافةً لدور العديد من المكونات الشحمية في تنبيغ الإشارة الخلوية Signal Transduction.

أما فيما يتعلّق بالبروتينات الغشائية، فتشمل وظائفها حسب طبيعتها: 1) النقل داخل الغشائي لبعض المواد الضرورية لنمو الخلايا وتعويض البنى الخلوية؛ 2) التقاط المعلومات التي تَفرِض على الخلية تغيرات في نشاطها؛ 3) التعرف الخلوي Cell Recognition، الذي تهتم به جملة المناعة للتمييز بين الخلايا الذات Self والغير Non–Self، 4) النشاطات الإنزيمية المختلفة في الغشاء الخلوي؛ 5) الربط بين الهيكل الخلوي والغشاء الخلوي والالتصاق بين الخلايا؛ 6) مستقبلات للمواد ذات الفعالية الدوائية؛ 7) مستقبلات للفيروسات والذيفانات.

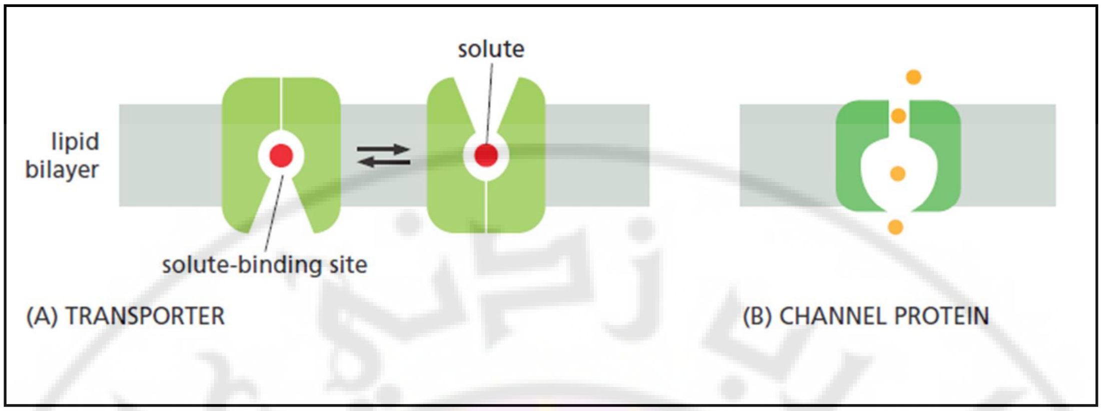
ويمكن تصنيف البروتينات الغشائية بحسب وظائفها كما يلي (الشكل 5-18):

1. القنوات البروتينية Channel Proteins: التي تسمح للجزيئات بالعبور بين طرفي الغشاء. ومثالها القنوات المائيّة Aquaporins في غشاء الخلية، والتي تسمح بتبادل جزيئات الماء بين طرفي الغشاء.
2. البروتينات الحاملة Carrier Proteins: ترتبط أولاً بالمادّة المنقولة وتساعدها بعبور الغشاء. ومثالها البروتين الحامل لأيّونات الصوديوم والبوتاسيوم في الخلايا العصبية.
3. بروتينات التعرف الخلوي Cell Recognition Proteins: وتؤدّي دوراً مهمّاً في تمييز خلايا الجسم عن خلايا الكائنات الدقيقة التي تغزو الجسم، وتشكّل المستضدات التي تفعّل جملة المناعة في الجسم.
4. المستقبلات البروتينية Receptor Proteins: تمتلك مواقع ارتباط Binding Sites لجزيئات نوعية أو ما يدعى بالربائط Ligands. وعند ارتباط المستقبل باللجين يتغيّر شكل المستقبل ويؤدّي إلى استجابة خلوية.
5. بروتينات تعمل كإنزيمات Enzyme Proteins: لديها القدرة على تحفيز بعض التفاعلات الكيميائية.
6. بروتينات الالتصاق: تساعد في الاتصال فيما بين الخلايا أو بين الخلايا وبيئتها المحيطة.

ويبيّن الشكل 5-19 الفرق الأساسي بين القنوات البروتينية وبين البروتينات الحاملة إذ لا يطرأ أي تغيّر على الأولى، باستثناء فتحها وإغلاقها، بينما يكون التغيّر واضحاً بالنسبة للبروتينات الحاملة.



الشكل 5-18. بعض الوظائف المختلفة للبروتينات الغشائية. من اليسار إلى اليمين: بروتين قَنَوي، بروتين ناقل، بروتين يُعرّف الخلية، مستقبل بروتيني، بروتين ذو فعالية إنزيمية، وبروتين يستخدم في الالتصاق والتواصل الخلوي.



الشكل 5–19. يوضّح الفارق بين النقل عبر البروتينات الحاملة Carrier (أو الناقلة Transporter) وبين البروتينات القنويّة Channel Proteins.

يمكن أن نميّز شكلين رئيسيين لنقل المواد من وإلى الخلية هما النقل عبر الغشاء Transmembrane Transport والنقل الخلوي Cellular Transport، ويمكن التفريق بينهما على أساس تورّط المكونات الغشائية الشحمية والبروتينية في النوع الأول إضافةً إلى اعتماد هذا النوع من النقل على مدروج تراكيز المادّة المنقولة، بينما يترافق النوع الثاني بتغيرات مهمّة كبيرة ومرئيّة في شكل الغشاء الخلوي دون أن يرتبط النقل بمدروج التراكيز.

I.III. النقل عبر الغشاء Transmembrane Transport

يمكن لأي من الجزيئات الانتقال عبر الغشاء الخلوي بإحدى طريقتين(الشكل 5–20):

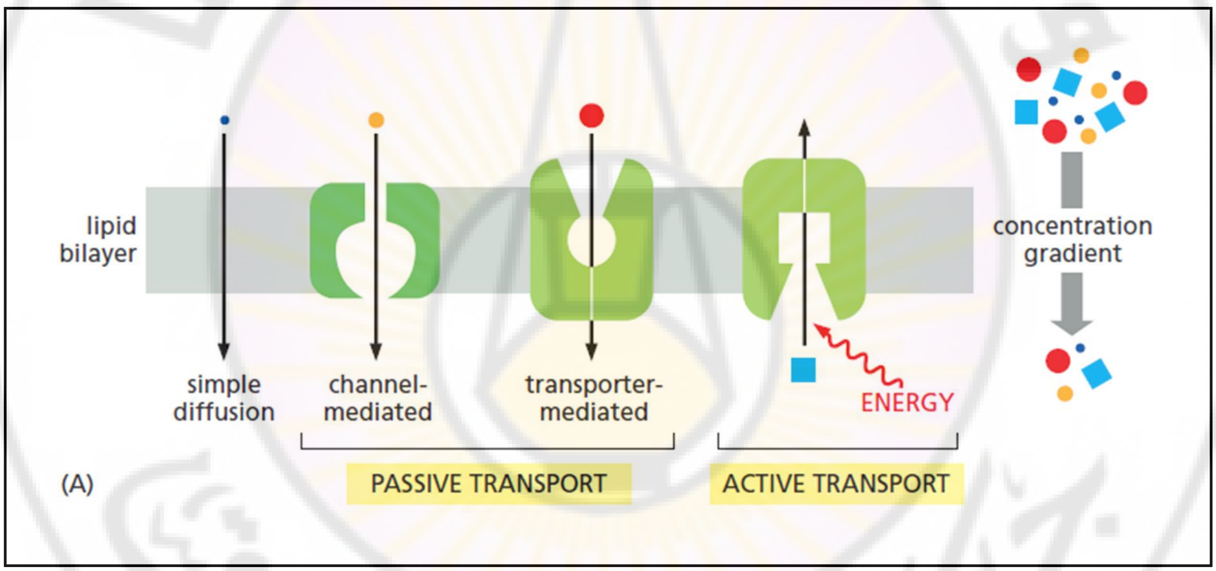
1. النقل المنفعل Passive Transport: يتميّز بانتقال الجزيئات تبعاً لمدروج تراكيزها، أي من التركيز الأعلى إلى التركيز الأدنى لتلك الجزيئات، وبذلك لا يتطلّب هذا النوع من النقل استهلاكاً للطاقة.
2. النقل الفعّال Active Transport: يتميّز بانتقال الجزيئات بعكس مدروج تراكيزها، من التركيز الأدنى إلى الأعلى، وهو بذلك يتطلّب استهلاكاً للطاقة على شكل جزيئات الـ ATP.

I.I.III. النقل المنفعل Passive Transport:

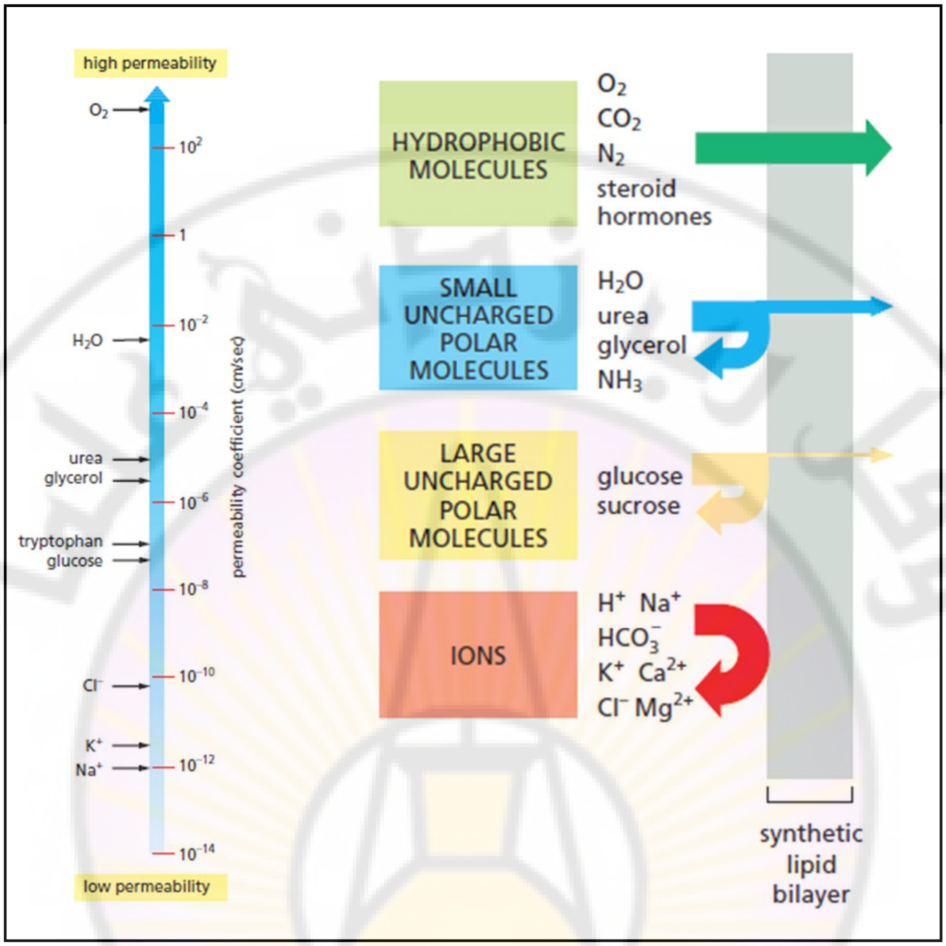
يمكن تمييز عدة حالات للنقل المنفعل هي: 1) الانتشار البسيط، 2) التحال، 3) النقل الميسّر.

III.I.I.I. الانتشار البسيط Simple Diffusion:

يتحدّد مرور الجزيئات مباشرة عبر الطبقة الثنائية للغشاء الخلوي، ودون الاستعانة بنواقل بروتينية، بكونها إما كارهة للماء (غير قطبية) وإمّا قطبية مع مراعاة شرطين أساسيين: 1) أن تكون الجزيئات القطبية المنقولة صغيرة الحجم، و 2) أن تكون غير متأيّنة وألّا تحمل شحنة (الشكل 5-21). ومن البديهي أن مرور المركّبات القطبية، حتى غير المتأيّنة منها، صعب نظراً لطبيعة الغشاء الخلوي الكارهة للماء. مع ذلك، يحدِّدُ معامل انحلال مادة ما (ويساوي نسبة انحلال المادة في المواد الدسمة إلى انحلالها في الماء) سرعة النقل عبر الغشاء، فكلما ازداد معامل الانحلال عبرت الجزيئات بسرعة أكبر. ولذلك، تعبُرُ الكحولات والألدهيدات والغليسيرولات بسرعة كبيرة عبر طبقتي الغشاء الخلوي.



الشكل 5-20. يوضّح الفرق بين الانتشار البسيط، الذي يكون مباشرة عبر الطبقة الثنائية للغشاء، والنقل المنفعل، والذي يكون تبعاً لمدروج التراكيز من الأعلى إلى الأدنى إما عبر القنوات الأيّونيّة وإمّا عبر البروتينات الحاملة، والنقل الفعّال الذي يكون بعكس مدروج التراكيز ويتطلب طاقة.



الشكل 5−21. يوضّح الإمكانية الكبيرة للنقل بالانتشار البسيط للجزيئات الكارهة للماء، والمتوسطة للجزيئات القطبية صغيرة الحجم وغير المتأيّنة، والصغيرة للجزيئات القطبية كبيرة الحجم، بينما لا تتمكّن الأيّونات من اختراق طبقتي الغشاء (يمين). كما يُظهر الشكل طيفاً لثابتة نفوذية الجزيئات عبر الغشاء والتي تكون أعلى ما يمكن للغازات كالأكسجين (أكبر من 10^2) وأخفض ما يمكن بالنسبة لأيّونات الصوديوم (نحو 10^{-12}) (يسار).

التحال Osmosis

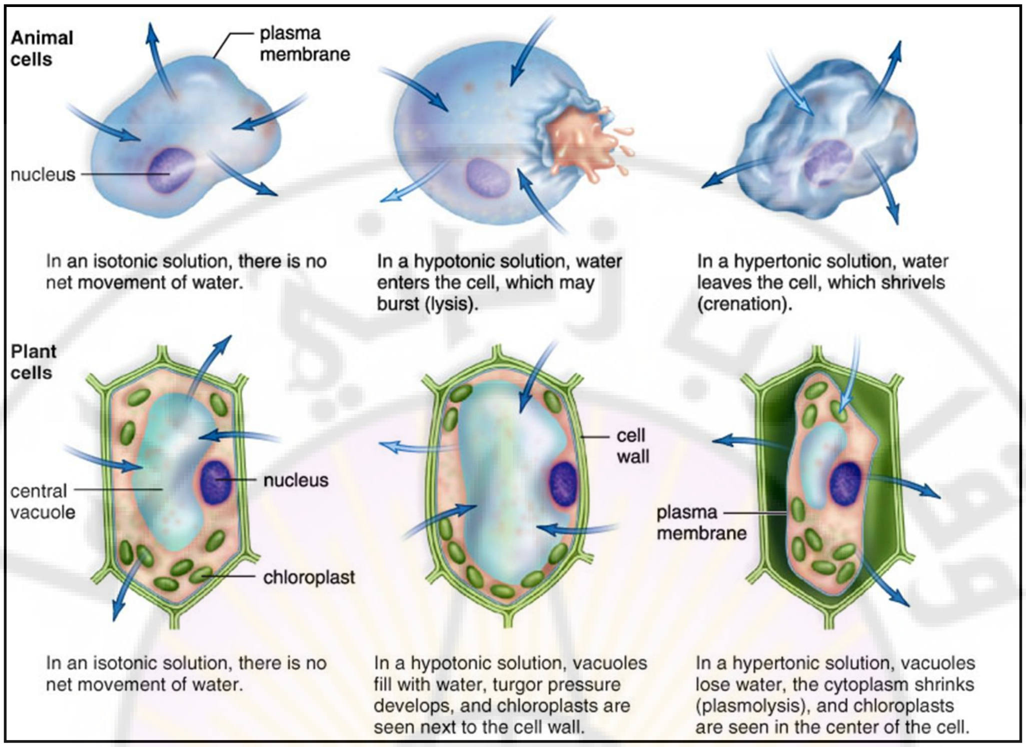
يعدّ التحال، وهو انتقال جزيئات الماء من التركيز الملحي الأدنى إلى التركيز الملحي الأعلى عبر الغشاء نصف النفوذ، أحد أشكال الانتشار البسيط والمنفعل. فالماء ينتقل من التركيز الأدنى للمادة المنحلّة، أي حيث يكون عدد جزيئات الماء أكبر، إلى التركيز الأعلى من المادة المنحلة، أي حيث يكون عدد جزيئات الماء أقل، إلى أن يحصل توازن في تركيز المادة المنحلّة، ومن ثمّ عدد جزيئات الماء على طرفي الغشاء. وهكذا، لا يتطلّب انتقال الماء أي صرف للطاقة.

وإذا ما وضعنا خلية ما في وسط مائي نكون أمام احتمالات ثلاثة (الشكل 5−22):

1. أن يكون تركيز المواد المنحلة في الوسط مساوياً لتركيزها داخل الخلية، ونسمّي هذا الوسط بمتساوي الضغط الحلولي Isotonic Solution، ولا ينجم عن ذلك أي تغيّر في شكل الخلية.
2. أن يكون تركيز المواد المنحلّة في الوسط أكبر من تركيزها داخل الخلية، ونسمي الوسط هنا بمرتفع الضغط الحلولي Hypertonic Solution، وينجم عن ذلك انتقال الماء من داخل الخلية إلى خارجها مما يؤدي إلى انكماش العصارة الخلوية، ويبدو ذلك جلياً في الخلايا الحيوانية بشكل انكماش كامل الخلية وتجعّد غشائها، وأقل وضوحاً في الخلايا النباتية لوجود الجدار الخلوي، إذ يدعى ذلك في الخلايا النباتية باسم Plasmolysis.
3. أن يكون تركيز المواد المنحلة في الوسط أخفض من تركيزها داخل الخلية، ونسمّي هذا الوسط بالمنخفض الضغط الحلولي Hypotonic Solution، وينجم عن ذلك انتقال الماء من خارج الخلية إلى داخلها، مما قد يتسبب في انفجار الخلية الحيوانية نتيجة زيادة الضغط في داخلها أو انتباج الخلية النباتية.

ولا بدّ من الإشارة، وبشكل مستقل عن التحال الذي يتم بانتقال الماء البطيء بالانتشار البسيط، إلى وجود قنوات للماء Water Channels تدعى الأكوابورينات Aquaporinsالتي تزيد بشكل كبير من إمكانية عبور الماء لغشاء الخلية. وتكون هذه القنوات المائية نفوذة للماء وغير نفوذة للأيّونات وتوجد بكثرةٍ في الخلايا الحيوانية التي يتضمّن عملها نقل كميات كبيرة من الماء كالخلايا الظهارية في النسيج الكلوي وخلايا الغدد العرقية.

وأخيراً، نذكر أن للتحال تطبيقات غذائية منزلية! فيمكن حفظ اللحوم المملّحة بتمرير كميات من الملح على سطح قطعة اللحم، بحيث يؤدي ذلك إلى خروج الماء من خلايا اللحم وتأخير نمو الجراثيم والفطريات التي تحتاج إلى الماء لتنمو في النسج الحيوانية. كما نستطيع الحفاظ على المخلّلات والمربّيات باستخدام تراكيز عالية من الملح والسكر، على الترتيب، وبذات الآليّة.



الشكل 5-22. يبيّن تأثير ثلاثة محاليل الأول متساوي الضغط الحلولي Isotonic والثاني منخفض الضغط الحلولي Hypotonic والثالث مرتفع الضغط الحلولي Hypertonic على كل من الخليتين الحيوانية والنباتية.

I.I.I.III. الانتشار الميسَّر Facilitated Diffusion:

يتطلّب الانتشار الميسَّر بروتينات حاملة تنقل الجزيئات بعد ارتباطها بها من التركيز الأعلى إلى التركيز الأدنى لتلك الجزيئات، وهي بذلك لا تتطلب طاقة لعملها. يتم هذا النمط من النقل عن طريق بروتينات ناقلة محبة للماء ذات شكل فراغي محدد يتكاملمع مادة معينة تمثل المادة المنقولة. يتمّ النقل بحركة دورانية للبروتين الناقل، فتتحرك المادة المنقولة إلى داخل الخلية دون حدوث أي تغير في بنيتها. يصل هذا النموذج من النقل إلى سرعته القصوى عندما يتم إشباع البروتين الناقل بالمادة المنقولة، أي عندما يتم إشغال جميع مناطق النقل والتثبيت. يُنقل بهذه الطريقة الغلوكوز إلى داخل الكريات الحمر بسرعة تتجاوز مئات المرات سرعة نقل السكاكر الأحادية الأخرى بسبب الانتشار الميسَّر (الشكل 5-23).

ويمكن تصنيف البروتينات الناقلة والمشاركة في النقل الميسّر إلى:

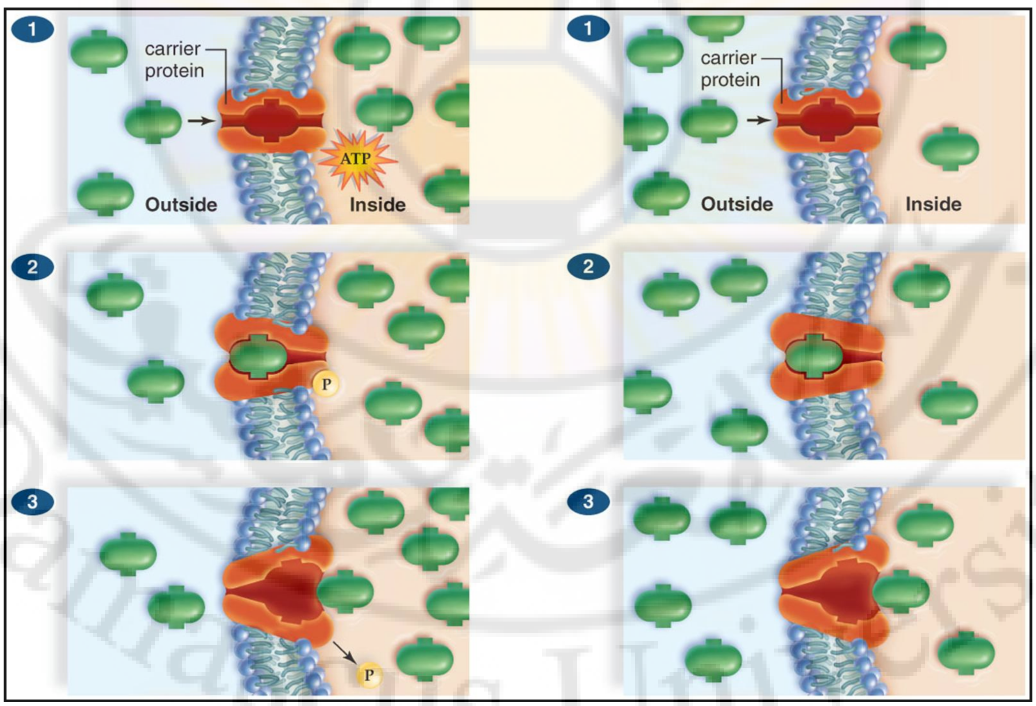
1. بروتينات وحيدة المسام: تمرر مادة واحدة من جانب إلى آخر، ومثالها نقل الغلوكوز.
2. بروتينات مسامية متبادلة، تشرف على النقل إمّا:

- باتجاه واحد Symport،إذ يرتبط نقل مادة ما بنقل مادة أخرى بالاتجاه نفسه. يظهر هذا الفعل واضحاً في الخلايا الظهارية المعوية، وخلايا الأنبوب الملتفّ في الكلية التي تمتص الغلوكوز

من لمعة الأنبوب بعكس مدروج تركيز السكرفيتمّ النقل مع الصوديوم ذي التركيز العالي خارج الخلية.

- باتجاهين متعاكسينAntiport، وفيها يتم نقل مادتين مختلفتين بآن واحد ولكن باتجاهين متعاكسين. ولتوضيح هذا النموذج نذكر ناقل الأيّونات الذي يسمى بروتين الشريط 3، ويوجد في الغشاء الخلوي للكريات الحمر، ويعمل كبروتين ناقل ميسّر تضادّي لتبادل أيّونة الكلور مع جزيئة غاز ثاني أوكسيد الكربون المنقولة عبر طرفي الغشاء.

3. قنوات أيّونيّة Ion Channels: وهي قنوات بروتينية داخل غشائية خاصة بالنقل الأيّوني، تتكوّن من بروتين غشائي يشكل ما يشبه المسام. وتكون القناة من الجهة الداخلية مفتوحة أو مغلقة بوساطة التجمعات البروتينية، كما يتغير قطر القناة في نقطة معينة منها، ولذلك فإن الانتقاء يتم حسب قطر منطقة محددة من القناة. ومن القنوات الأيّونيّة المعروفة جداً قناة البوتاسيوم المفتوحة دائماً والموجودة في أغشية جميع الخلايا، الأمر الذي يفسر الناقلية الكبيرة لأيّونات البوتاسيوم عبر الأغشية الخلوية.



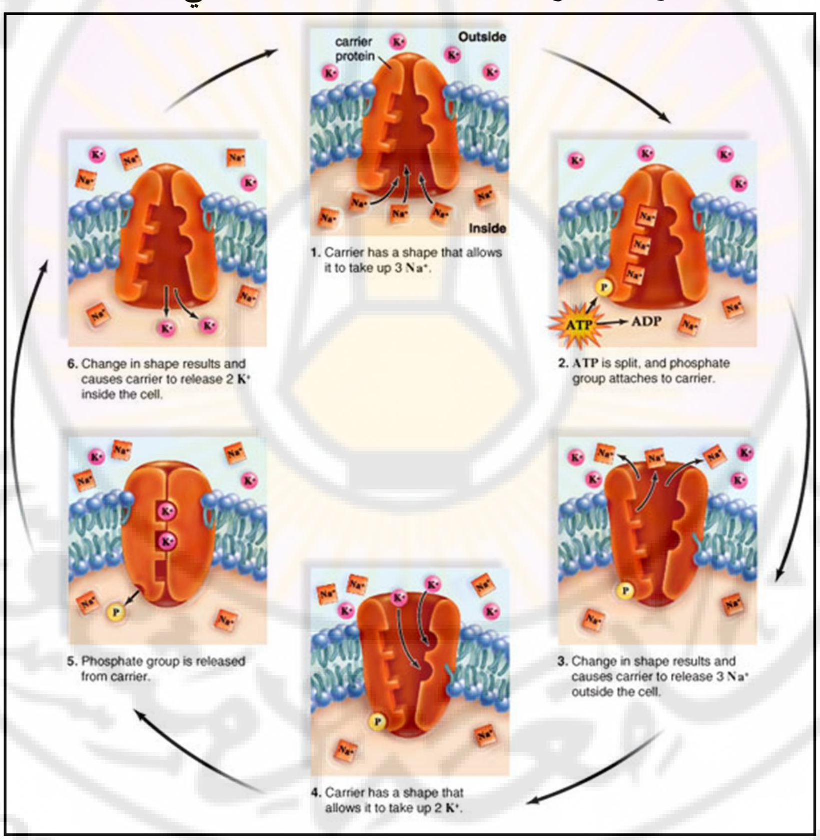
الشكل 5-23. مقارنة النقل الميسّر Facilitated Transport (المنفعل) (يمين) غير المتطلب للطاقة وعبر مدروج التراكيز، بالنقل الفعّال Active Transport (يسار) المتطلب للطاقة والمعاكس لمدروج التراكيز.

.

III.I.II. النقل الفعّال Active Transport:

يتم النقل الفعال بعكس مدروج التركيز وباستهلاك الطاقة الناتجة عن حلمهة الـ ATP. ويعتمد هذا النقل على وجود بروتينات ناقلة تم اكتشافها عند نقل السكاكر الثنائية في الجراثيم.

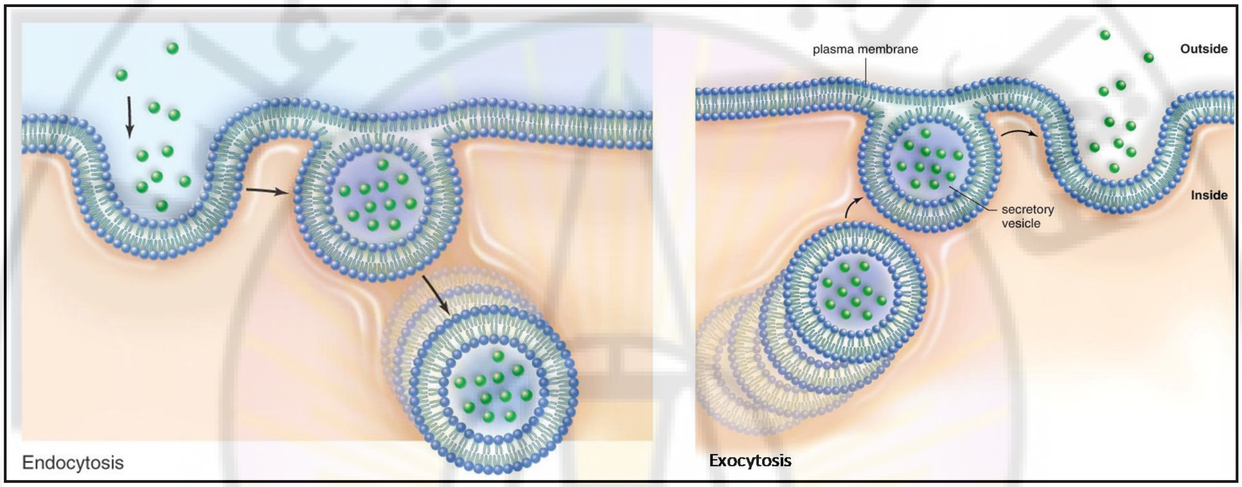
النقل الفعّال للأيّونات: لتوضيح هذا النموذج من النقل ندرس حركةأيّونات الصوديوم والبوتاسيوم، إذ تتوزع هذه الأيّونات داخل وخارج الخلايا، إلا أن توزعها متعاكس إذ يوجد البوتاسيوم بتركيز مرتفع داخل الخلية بينما يوجد الصوديوم بتركيز منخفض داخلها وبتركيز عالٍ خارجها. يتم في جميع الخلايا نقل فعّال لأيّونات الصوديوم والبوتاسيوم وبصورة مستمرة عبر ما يسمى مضخّة الصوديوم/بوتاسيوم Sodium Potassium Pump. وتحمل هذه المضخّة عند عملها ثلاث أيّونات من الصوديوم إلى خارج الخلية وأيّونتَيْ بوتاسيوم إلى داخلها، ويعتبر التحكم بحجم الخلايا من أهم وظائف هذه المضخة، فبدونها تنتبج الخلايا وتنفجر الشكل 5–24، كما تثبّت هذه المضخّة كمون الاسترخاء Relaxing Potential في الخلايا العصبية وتُجنّبها التنبيه.



الشكل 5–24. يبيّن عمل مضخة الصوديوم البوتاسيوم في النسيج العصبي بعد إزالة تنبيه الغشاء وانتهاء كمون العمل. يترافق مرور السيالة العصبية بدخول الصوديوم إلى الخلية وخروج البوتاسيوم منها. وتعمل مضخة الصوديوم/بوتاسيوم على إعادة 3 أيّونات صوديوم إلى خارج الخلية (بعكس مدروج التراكيز لأيّونات الصوديوم) وإدخال أيّونتَيْ بوتاسيوم إلى داخل الخلية (أيضاً بعكس مدروج تراكيز أيّونات البوتاسيوم). تصرُفُ المضخة لعملها كمية من الطاقة على شكل ATP والضرورية للمساهمة في تغير شكل المضخة، الذي يتراوح بين الشكل الرابط للصوديوم والمفتوح إلى الوجه السيتوبلازمي للغشاء، وبين الشكل الرابط للبوتاسيوم والمفتوح إلى خارج الخلية.

III.II. النقل الخلوي

يتمثل النقل الخلوي بدخول مواد أو عضيات مجهريه إلى داخل الخلية بفضل حركات محددة تتم في الغشاء الخلوي مؤدية إلى تشكيل فجوات أو حويصلات تحتوي المواد المطلوب نقلها. ويمكن هنا تمييز نموذجين من النقل حسب اتجاه حركة المواد المنقولة: الالتقام (الإدخال) Endocytosisوالإيماس Exocytosis (الإخراج) (الشكل 5-25).



الشكل 5-25. مقارنة بين الالتقام (يسار) والإيماس (يمين).

III.II.I. الالتقام Endocytosis: يمكن أن نميّز هنا أيضاً بين الالتقام لمواد سائلة، أو ما يسمى بالاحتساء Pinocytosis، والالتقام لمواد صلبة أو كبيرة الحجم، أو ما يدعى بالبلعمة Phagocytosis (الشكل 5-26).

الاحتساء الخلوي Pinocytosis: يتم بتشكيل حويصلات غشائية عن طريق انخماص منطقة صغيرة من الغشاء الخلوي ويمكن تمييز عدة أشكال من الحويصلات:

1. حويصلات أو فجوات ملساء Caveoles: يبلغ قطرها 50 – 80 نانومتر، ويكون جدارها غنياً ببروتين الكافيولين Caveoline. يتم في هذه الحويصلات التقاط القطيرات الدسمة من خارج الخلية، إذ ينخمص الغشاء الخلوي باتجاه داخل الخلية ليشكل حويصلاً مفتوحاً بشكل جزئيلتدخل المادة السائلة ثم ينغلق تدريجياً.
2. حويصلات امتصاصية كبيرة: يبلغ قطرها /0.5 – 2/ ميكرومتر، وتشاهد عند إدخال المستضدات المرتبطة بجزيئات المعقّد التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex (MHC).

3. حويصلات شوكية أو مغطاة: تتشكل على مساحة صغيرة لا تتجاوز /2%/ من السطح الخلوي.
يتم تشكل الحويصلات عبر دخول الغشاء الخلوي إلى داخل الخلية، ويتلو ذلك انفصال الحويصلات بسرعة بفضل بروتين الدينامين Dynamin. تتغطى الحويصلات بغطاء مكون من أشواك طولها /15/ نانومتر تبدو على هيئة شبكة ناتجة عن تجمع العديد من جزيئات بروتين الكلاثرين Clathrine.

وتتخصص الحويصلات بنقل مواد معينة، فبعضها ينقل الكولسترول فقط، وينحصر عمل بعضها الآخر في نقل الفيروسات، وهكذا.

البلعمة Phagocytosis: وهي مجموع الظواهر التي تؤدي إلى تشكل الجُسَيْمات البلعمية، وهي فجوات كبيرة نسبياً تشاهد بالمجهر الضوئي، وتحوي مواد صلبة مثل الجراثيم أو بعض الأجزاء الخلوية. وقد ساد الاعتقاد لفترة طويلة أن البلعمة ظاهرة دفاعية تتخصص بها خلايا محددة هي فقط الكريات البيض المحبّبة Granulocytes، والخلايا البالعةPhagocytes التي تعود إلى الجهاز البلعمي. أما اليوم، فقد تبين أن خلايا كثيرة أخرى يمكنها أن تقوم بإدخال مواد صلبة وتفكيكها.

الالتقام المتواسط بالمستقبل Receptor–Mediated Endocytosis: ويتميّز هذا النوع من الالتقام بوجود مستقبلات نوعية للمادة المراد نقلها مما يزيد من سرعة وكفاءة عملية النقل بالمقارنة مع الحال دون وجود مستقبلات نوعية.

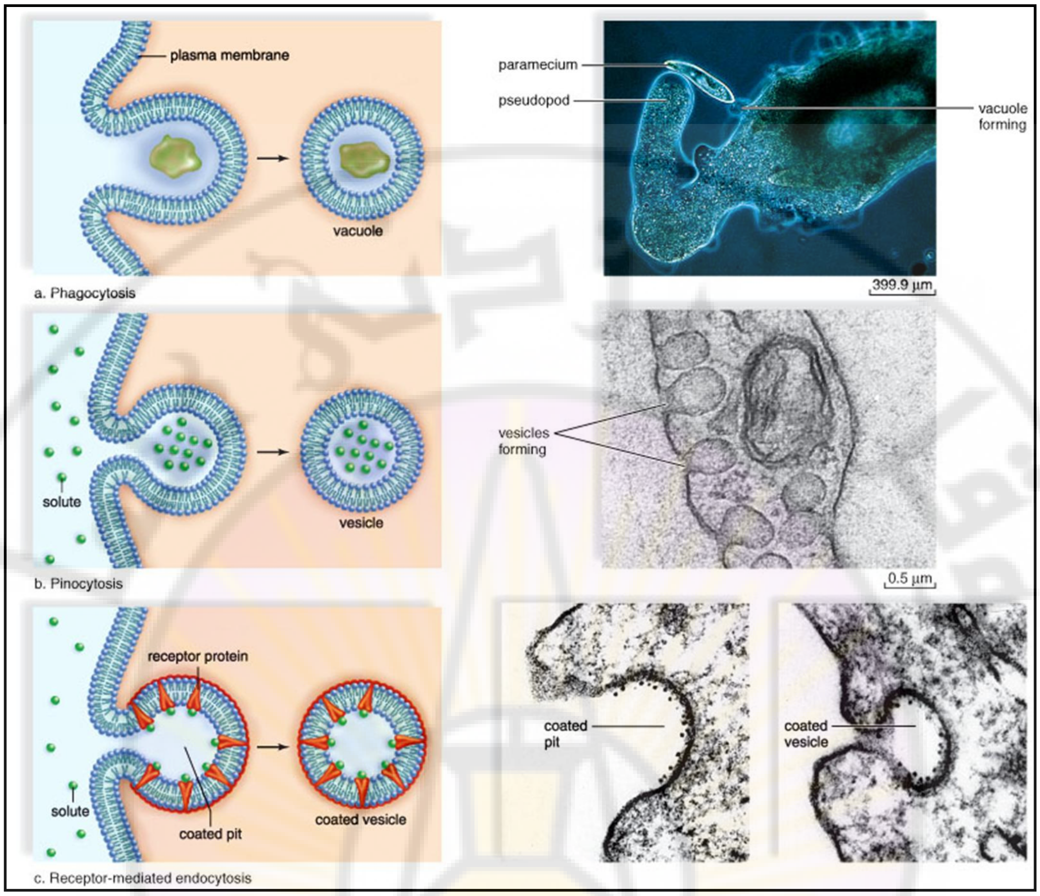
III.II.III. الإيماس Exocytosis (الإخراج الخلوي):

وهي عملية معاكسة للإدخال الخلوي يتم فيها التحام أغشية الحويصلات داخل الخلوية مع الغشاء الخلوي وتحرير محتوياتها في الوسط خارج الخلوي (الشكل 5–25). يمكن للمواد الموجودة في حويصلات الإخراج أن تلتحم مع الغشاء الخلوي وتشكل جزءاً منه أو أن تطرح خارج الخلايا.

ويحدث الإيماس بصورة مستمرة أو متقطعة:

- الإخراج المستمر: يتم عبر حركة مستمرة للمواد التي تتركب في الخلية من مكان تركيبها إلى الغشاء الخلوي حيث يتم طرحها.
- الإخراج المتقطع: مثل إفراز الإنسولين من خلايا بيتا في جزر لانغرهانس في البنكرياس إذ يتحرر الإنسولين عند زيادة سكر الغلوكوز في الدم.

يتم في عملية الإيماس التحام الوريقة الخارجية للحويصل الإفرازي مع الوريقة الداخلية للغشاء الخلوي، فيتشكل في منطقة الالتحام غشاء ثلاثي الوريقات. بعد ذلك تهاجر البروتينات الغشائية إلى حواف منطقة الالتحام وتتباعد المواد الدسمة، مؤدية إلى انفتاح الحويصل وتحرير محتوياته. تتدخل في هذه العملية بروتينات متخصصة هي بروتينات الالتحام لأن أغشية العضيات الخلوية لا يلتحم بعضها مع بعض في الأحوال الطبيعية.



الشكل 5–26: أشكال تخطيطية وصور مجهرية تبيّن الأنواع المختلفة للالتقام Endocytosis. (أعلى) تختص البلعمة بإدخال الجزيئات الصلبة وكبيرة الحجم، وتبدو بالمجهر الضوئي (أعلى يمين) عملية بلعمة خلية بارامسيوم تقوم بها خلية المتحوّل الأميبي. (وسط) يختصّ الاحتساء بإدخال الجزيئات السائلة وصغيرة الحجم وتبدو بالمجهر الإلكتروني (وسط يمين) بشكل جلي الحويصلات المتشكّلة في جدار الخلية. (أسفل) تتميز عملية الالتقام المتواسَط بالمستقبلات بوجود مستقبلات نوعية للمادة المراد نقلها مما يسرّع عملية نقل المواد ذات التركيز المنخفض ويزيد من كفاءة النقل.

خاتمة

تعرّفنا في الفصل الخامس على أهمّ التحديات التي تواجهها الخلية الحية، وهو التفاعل مع بيئتها. فوجدنا أن تركيز كثير جداً من الأيّونات والمواد يختلف بشكل جذري بين خارج وداخل الخلية الحية، مع ما يشكّله ذلك من خطورة على العمليات الحيوية داخل الخلية لولا وجود هذا السور متقن الإحكام الذي نسميه الغشاء الخلوي. وقد عرفنا في هذا الفصل جميع مكوّناته وكيف تسهم في حفظ الخلية وحمايتها ضد التبدلات البيئية المحيطة بها، وفي الوقت نفسه، تُيسِّر للخلية استيراد المواد اللازمة لها وتصدير نواتجها وطرح فضلاتها بالشكل الأمثل.

الفصل السادس

الهيكل الخلوي: البنية والوظيفة وحركة الخلية

THE CYTOSKELETON: STRUCTURE, FUNCTION,

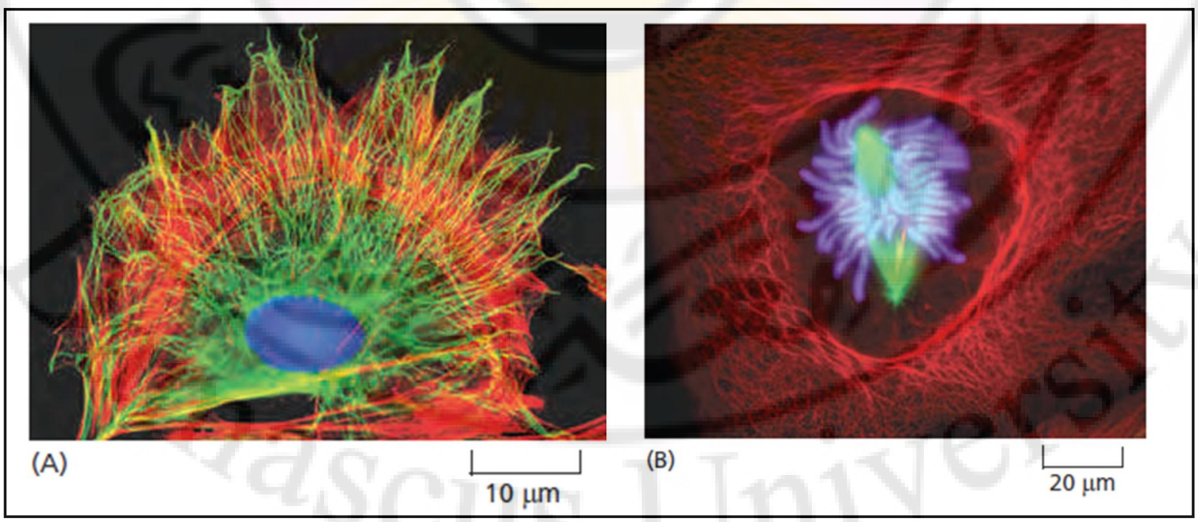
& CELL LOCOMOTION

المحتويات Contents

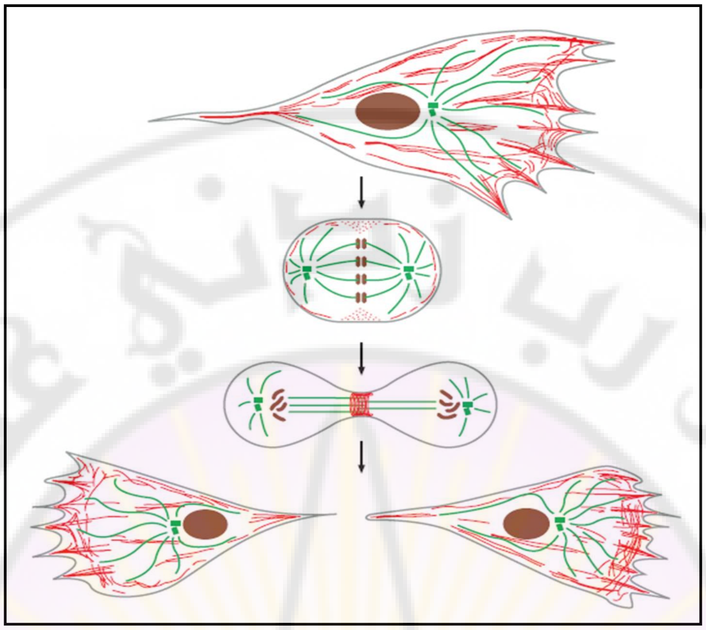
أوّلاً. مقدّمة Introduction

تحتوي العصارة الخلوية في حقيقيات النوى على شبكة معقّدة من بروتينات على شكل خيوط طويلة ودقيقة وأنيبيات تمتدّ في كل أرجاء الخلية بدءاً من الغشاء النووي حتى الغشاء الخلوي، وتعطي الخلية شكلها الفراغي النهائي الخاص بها، وتعرف هذه الشبكة باسم الهيكل الخلوي Cytoskeleton. تدعى أدقّ الخيوط قطراً بخيوط الأكتين أو الخيوط الدقيقة Microfilaments، وتوجد في جميع الخلايا حقيقيات النوى، ولكن بكثافة مختلفة، وتتعزّز بشكل خاص في الخلايا العضلية. كما تدعى أثخن الخيوط بالأُنَيْبِبات أو التوبيولينات Microtubules التي تكون بشكل صفوف منتظمة أثناء الانقسام الخلوي، إذ تساعد في سحب الصِبغيات المضاعفة في اتجاهين متعاكسين، وتوزعها بشكل متساوٍ في الخليتين البنتين. أما الخيوط المتوسطة Intermediate Filaments فهي ذات حجم وسط بين خيوط الأكتين والأُنَيْبِبات، وتُوظّف في تقوية الخلية ميكانيكياً (الشكل 6-1).

تشكّل هذه النماذج الثلاثة من الخيوط، بارتباطها مع بروتينات أخرى جهازاً يعطي للخلية قوتها الميكانيكية، ويراقب شكلها ويوجّه ويقود حركاتها، ويسيطر على تنظيمها الداخلي وعلى مظاهرها الخارجية. وتتم حركة العُضيّات والحويصلات داخل الخلية على طول الهيكل الخلوي، الذي يتدخل كذلك في فصل الخلية إلى خليتين في نهاية الانقسام الخلوي، ويعزّز الصلات بين الخلايا وبين الخلايا والمطرس خارج الخلوي (الشكل 6-2).



الشكل 6-1.الهيكل الخلوي كما يبدو بتلوين الفلورة المناعية Immunofluorescence باستخدام أضداد نوعية لمكوناته. (A) خلية غير منقسمة تظهر فيها الأُنَيْبِبات باللون الأخضر وخيوط الأكتين باللون الأحمر باستخدام أضداد مفلورة نوعية. (B) خلية في طور الانقسام تظهر فيها خيوط المغزل (الأُنَيْبِبات) باللون الأخضر والألياف المتوسطة باللون الأحمر. بينما يظهر الدنا (النواة في A، والصِبغيات في B) باللون الأزرق.



الشكل 6–2. رسم تخطيطي يبيّن التغيرات التي تطرأ على الهيكل الخلوي خلال انقسام الأرومة الليفية Fibroblast. تظهر في الأعلى خلية مستقطبة متحرّكة باتجاه اليمين إذ تقوم خيوط الأكتين (باللون الأحمر) مدعومةً بالأُنَيْبِبات (باللون الأخضر) بتشكيل أرجل صفائحة تدفع الخلية باتجاه الحركة. وعند انقسام الخلية تعيد الأُنَيْبِبات ترتيب جزيئاتها وتشكّل مغزل الانقسام لتتوضّع عليه الصِبغيات (باللون البني). تشكّل خيوط الأكتين حلقة متقلّصة Contractile Ring عند مركز الخلية التي تقوم بشطر الخلية الأم إلى خليتين بنتين. وبعد انتهاء الانقسام، تعيد كل من الخليتين البنتين تنظيم الأُنَيْبِبات وخيوط الأكتين إلى ما يشبه نمط توزعها في الخلية الأم قبل الشروع بالانقسام.

ثانياً. بنية ووظائف مكوّنات الهيكل الخلوي

Structure & Functions of Cytoskeleton Components

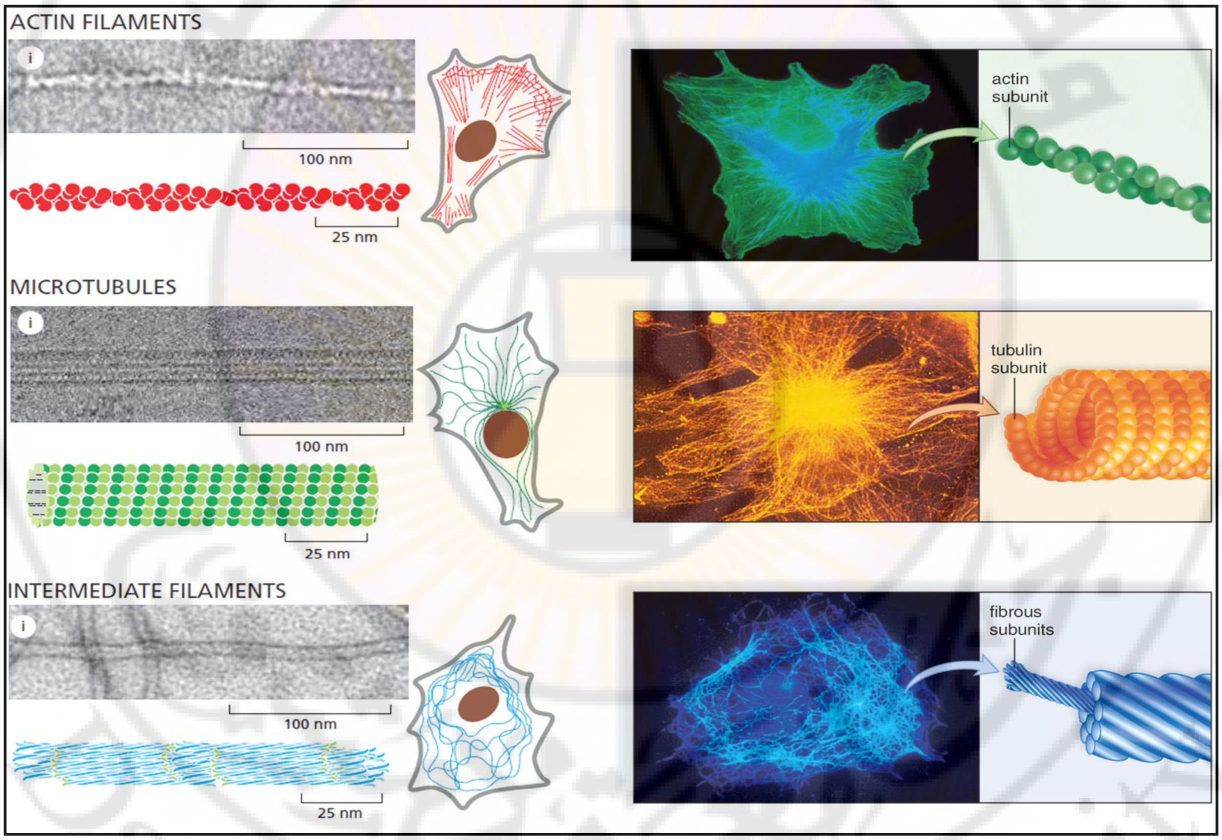
يتألف هيكل الخلية إذن من ثلاثة مكونات رئيسية، وهذه المكونات هي: الأُنَيْبِبات الدقيقة والخيوط الدقيقة والألياف المتوسطة (الشكل 6–3).

I.II. الأُنَيْبِبات الدقيقة Microtubules

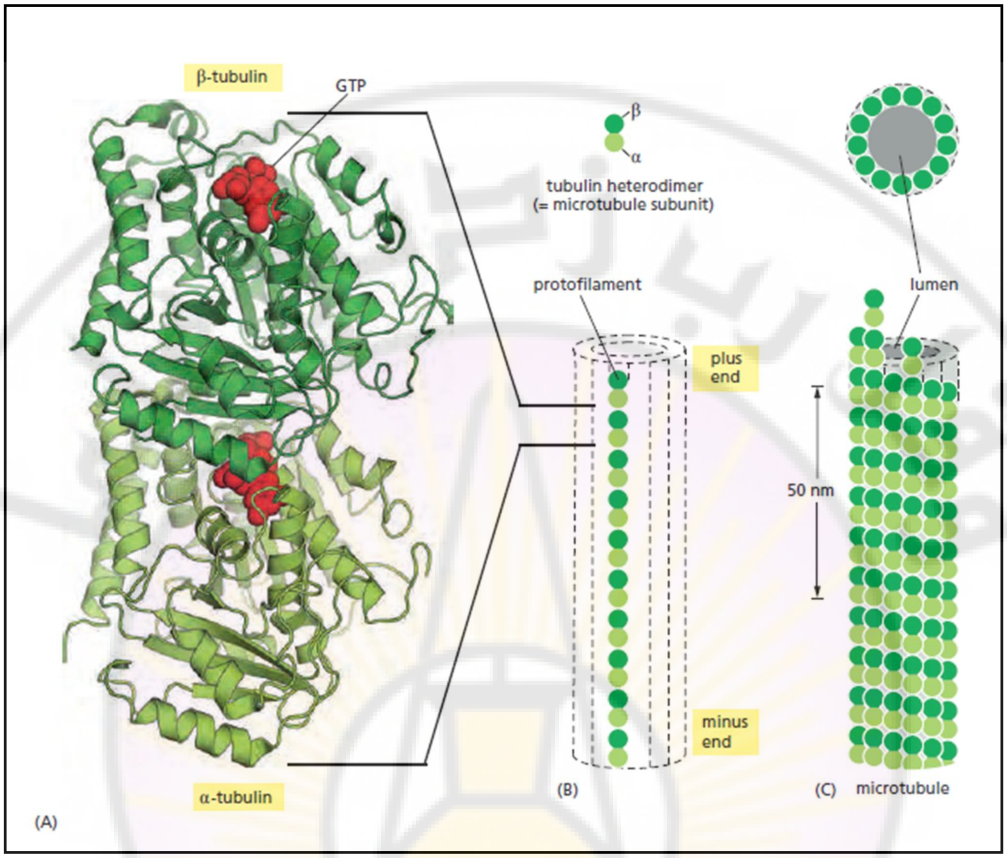
الأُنَيْبِبات الدقيقة أو التوبيولينات الدقيقة هي أكبر عناصر الهيكل الخلوي قطراً، وتبدو بشكل أسطوانات طويلة، إذ يبلغ طولها عدّة ميكرونات، ويبلغ قطرها وسطياً 24 نانومتر (ثخانة الجدار /5/ نانومتر، وقطر اللمعة /14/ نانومتر). وتسهمالأُنَيْبِبات في تكوين هيكل الخلية وحركتها وتمايزها الشكلي، وفي صيانة هذا شكل الخلية، وكذلك في نقل المواد داخلها.

توجد الأُنَيْبِبات على نحو شكلين الأول مستقر والثاني غير مستقر. ويشاهد الشكل غير المستقر بشكل حر في السيتوبلازما ولا يُكشف إلا بتقنيات خاصة، وهو الذي يشكّل الجُسَيْم المركزي والنجماء Centrosome & Aster والمغزل أثناء الانقسام الخلوي، ويوجد أيضاً في محاور العصبونات. أما الشكل المستقر فيدخل في تركيب المُرَيْكِزين والأهداب والسياط.

ويتألف النموذجان (المستقر وغير المستقر) من وُحَيْدات Subunit بنائية ثنائية القُسَيْم (مَثْنَويّة)Dimer كل منها عبارة عن بروتينين كرويين متشابهين يدعيان بالتوبيولين-ألفا α-Tubulin والتوبيولين-بيتا β-Tubulin تجمعهما روابط لا تساهمية Non-covalent، ويرتبطان ببروتينات مختلفة (الشكل 6-4). ويمكن تفسير ظاهرتي الاستقرار وعدم الاستقرار بطبيعة البروتينات المرتبطة بالوحَيْدات تلك.

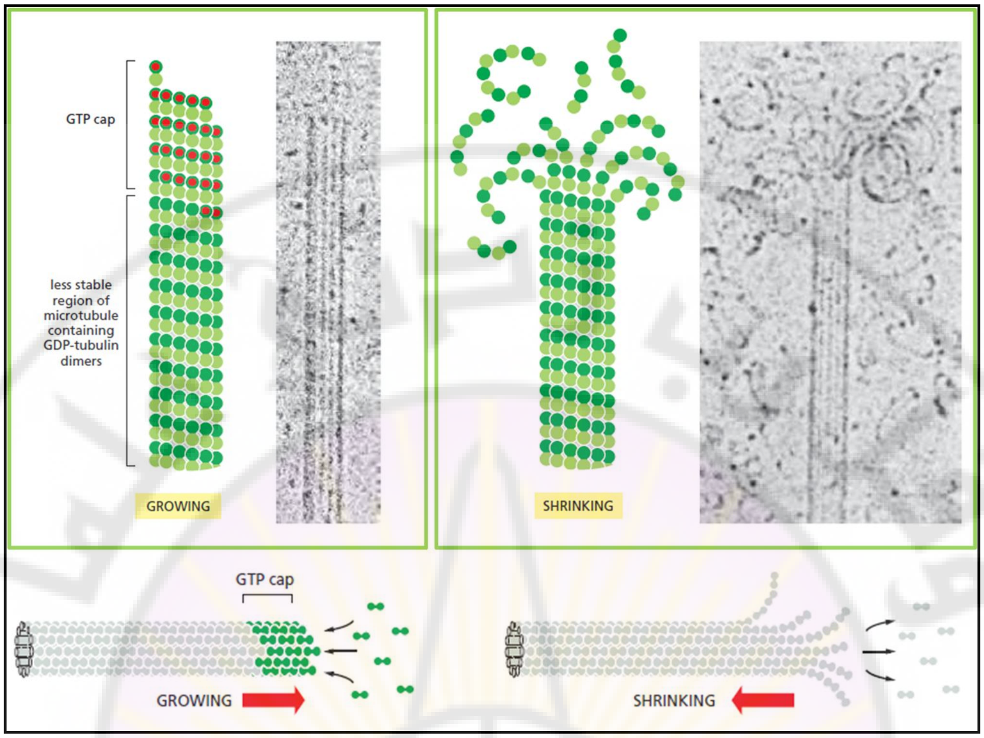


الشكل 6-3. نماذج الخيوط البروتينية التي تشكل الهيكل الخلوي. (أعلى) خيوط الأكتين التي تنتشر خاصّة بالقرب من الغشاء الخلوي، وتتألف من متماثر لبروتين الأكتين الكروي بشكل سلسلتين. يظهر الأكتين باللون الأخضر في الخلية الملونة بأضداد نوعية له (أعلى يمين). (وسط) الأُنَيْبِبات التي تتوزع بالقرب من نواة الخلية، وتنتشر منها لتصل إلى الغشاء الخلوي، تتألف من أسطوانة فارغة يتماثر بروتينا α توبيولين و β توبيولين في محيطها بشكل متناوب. وتظهر الأُنَيْبِبات باللون البرتقالي في الخلية الملونة بأضداد نوعية لها (وسط يمين). (أسفل) الألياف المتوسطة وتتوزع بين النواة والغشاء الخلوي، وتتألف من تجمّع لييفات من بروتينات تختلف باختلاف النسج الخلوية. وتظهر الألياف المتوسطة باللون الأزرق في الخلية الملونة بأضداد نوعية لها (أسفل يمين).



الشكل 6–4. شكل تخطيطي يُبيّن تركيب الأُنَيْبِبات من ألفا وبيتا–توبيولين. (A) البنية الثالثية لمثنوية α و β توبيولين مع توضّع جزيء الـ GTP (باللون الأحمر) والتي تتجمّع في خيط أوّلي Protofilament(B)ومن ثم تتجمّع العديد من الخيوط الأوّلية بعضها مع بعض لتشكّل الأسطوانة الفارغة Hollow Cylinder النموذجية للأنيببات(C).

يتألف جدار الأنيبيب من /13/ خُيطاً أولياًProtofilament متماثلاً، يتكون كلّ خُيط من اجتماع جزيئات ألفا وبيتا توبيولين، التي تتناوب على طول الخُيَيْط. ولكل خُيَيْط قطبان، ينتهي أحد طرفي الخيط بألفا توبيولين، بينما ينتهي الآخر ببيتا توبيولين. وهذا الاستقطاب هو نفسه لكل الخُيطات. ويدعى أحد طرفي الأنيبب بالموجب (+) (ويعتقد بأنه طرف بيتا توبيولين)، في حين يدعى الطرف الثاني بالسالب (−) (ويعتقد بأنه الطرف الحامل لألفا توبيولين).



الشكل 6-5. شكل تخطيطي للأُنَيبيبات التي تنمو وتتفكك مع صور مرافقة بالمجهر الإلكتروني (أعلى). تتفكك الأُنَيْبِبات بأسرع بـ 100 مرة من النهاية التي تحتوي GDP المرتبط بالتوبيولين بالمقارنة مع النهاية التي يرتبط فيها التوبيولين مع GTP. وطالما كانت نهاية الأنيبيب مرتبطة بالـ GTP يتم ارتباط وُحيدات جديدة من α و β توبيولين، أما عندما تُفقد هذه النهاية فيبدأ الأنيبيب بالتفكك (أسفل). وهكذا يتراوح الأنيبيب بين فترة نمو بطيئة نسبياً وفترة تفكك سريعة، ويطلق على هذه الظاهرة اسم عدم الثباتية الديناميكية Dynamic Instability.

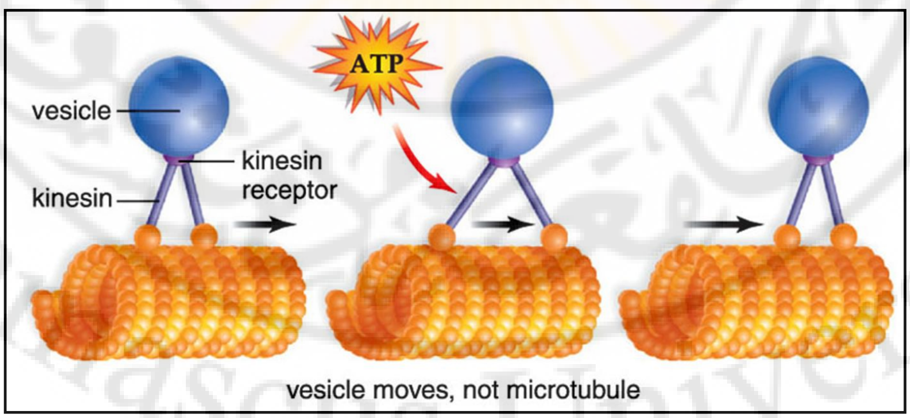
بيّنت التجارب أن الخُييطات الأوّلية تنمو بدءاً من حلقة أولية مؤلفة من /13/ جزيئاً من التوبيولين. وتحتوي الخلية الحية على مزيج من الأُنَيْبِبات ومن وحيدات حرّة من التوبيولين. وفي الأرومة الليفية Fibroblast مثلاً، يوجد كلا النموذجين بنسب متساوية، وتكون الوُحَيْدات الحرة جاهزةً لتشترك في نمو الأُنَيْبِبات عند الحاجة. وتسمح هذه الحال من عدم الاستقرار النسبي للأُنَيبيبات بتغيير شكلها بسرعة وبصورة مستمرة، وهي ميزة أساسية لكي تقوم الأُنَيْبِبات بوظائفها (الشكل 6-5).

ويمكن لبعض العقاقير أن ترتبط مع بروتين التوبيولين فتمنع عملية البلمرة وتشكيل مغزل الانقسام، مثل الكولشيسين الذي يعيق انقسام الخلايا، ولذلك يستخدم في معالجة بعض أنواع السرطانات، لكنه لا يؤثر في الخلايا السرطانية فقط، بل أيضاً في جميع الخلايا الحية المنقسمة.

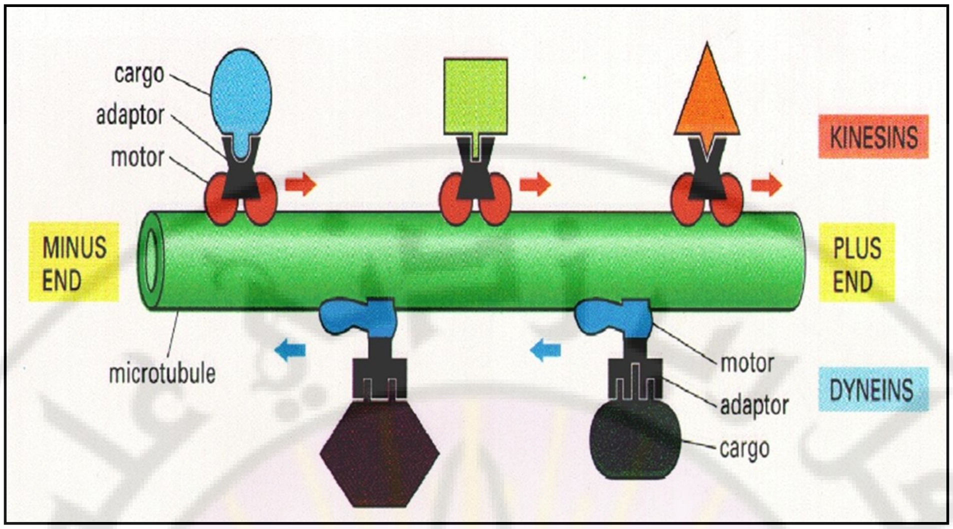
I.I.II. البروتينات المرتبطة بالأُنَيْبِبات(MAPs) Microtubules Associated Proteins

وهي أنواع محددة من البروتينات التي توجد مرتبطةً إلى مكونات الهيكل الخلوي، وبخاصة إلى الأُنَيْبِبات، ومن هنا أخذت اسمها MAPs. وتتوضع البروتينات المرتبطة بالأُنَيْبِبات على شكل أذرع جانبية يبتعد بعضها عن بعض بمسافات منتظمة، وتمتلك هذه الأذرع قطعة ملتصقة على الأُنَيْبِبات وبشكل مواز لها إضافة إلى قطعة أفقية عمودية عليها.

ونذكر من بين أنواع بروتينات الـ MAPs البروتينات المحرّكة Motor Proteins التي اكتُشفت في محاور العصبونات، مثل بروتين الكاينزين Kinesin، وهو بروتين محرّك يتدخّل في عمليات النقل المحوري، وفي حركات العُضيّات والحبيبات الإفرازية باتجاه القطب الموجب(وتدعى بالحركات الأمامية)، كذلك بروتين الداينئين Dynein، وهو مسؤول عن الحركات التراجعية الخلفية (باتجاه القطب السالب) ويوجد في الأهداب والسياط.وتتميز بروتينات الداينئين والكاينزين بأن لهما رأسين كرويين يرتبطان بالـ ATP، إضافة لذيل. ويرتبط رأسا الكاينزين والداينئين بالأُنَيْبِبات بينما يرتبط الذيل، بصورة عامة، بمركب خلوي محدد، مثل حويصل أو عُضيَّة، فيحدد هكذا نموذج الحمولة الممكن نقله من قبل البروتين المحرك. وتساعد في ذلك الصفات الأنزيمية المحلمهة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات التي تتمتع بها الرؤوس الكروية لكل من الكاينزين والداينئين، إذ تمتلك فعالية ATPase. ويقدّم هذا التفاعل الطاقة اللازمة لدورة تبدلات شكلية في الرأس تسمح له بالانتقال على طول الأنيبيب، حسب دورة تتضمن بالتتابع ارتباط وتحرر وإعادة ارتباط بالأنيبيب (الشكلان 6-6 و6-7).



الشكل 6-6. شكل تخطيطي يبيّن حركة الحويصلات الخلوية المرتبطة ببروتين الكاينزين عن طريق مستقبل له موجود على سطح الحويصلات. يتآثر بروتين الكاينزين مع بروتينات α و β توبيولين ويسبب حركة الحويصل على الأنيبيب، ويترافق ذلك مع صرف الطاقة على شكل ATP.



الشكل 6-7. شكل تخطيطي يبيّن حركة الكاينزين والداينئين على طول الأُنَيْبِبات باتجاهين متعاكسين، الكاينزين إلى اليمين باتجاه القطب الموجب والداينئين إلى اليسار باتجاه القطب السالب. وتختلف أشكال وحمولة الحويصلات التي تتحرّك على الأُنَيْبِبات كما يظهر واضحاً في الشكل.

II.I.II. وظائف الأُنَيْبِباتMicrotubule Functions:

تؤدي الأُنَيْبِبات جملةً من الوظائف المهمة في حياة الخلية، يمكن أن نوجز أهمها على الشكل الآتي:

1. تؤدي الأُنَيْبِبات دوراً أساسياً في حركة الصِبغيات أثناء الانقسام الخلوي، إذ تصبح الأُنَيْبِبات أكثر حيوية في حركتها وتتأرجح بين النمو والقصر، وهذا يجعل تناثرها واجتماعها ثانية في مغزل الانقسام أسرع بكثير.
2. تسهم الأُنَيْبِبات بتثبيت بعض العُضيّات الخلوية والحفاظ على سلامتها، ولا سيّما جهاز غولجي، إذ تؤدي معالجة الخلايا بمادة النوكودازول Nocodazole التي تسبب تفكك الأُنَيْبِبات إلى تبعثر كييسات جهاز غولجي في أرجاء الخلية.
3. تسهمالأُنَيْبِبات في النقل داخل الخلوي، فالمتقدرات والعُضيّات الصغيرة تتميّز بحركات خاصة متتالية من تقدم وتراجع مرتبطة بوجود الأُنَيْبِبات التي تتدخل مثلاً في نقل الحويصلات السيتوبلازمية في محاور العصبونات.
4. تحافظ الأُنَيْبِبات على شكل الخلايا المتمايزة. ويتبدّل شكل الخلية أثناء التطور الجنيني ولا تأخذ شكلها النهائي إلا بعد تبدّلات عدة تتعلّق بالأُنَيْبِبات وبنموها.
5. تسهمالأُنَيْبِبات في هجرة فجوات الإدخال، وهي تعمل كدليل لها وتتنقل بفضل الكاينزين أو الداينئين باتجاه المنطقة حول النووية، وتبقى على تماس وثيق مع الأُنَيْبِبات.

6. تسهمالأُنَيْبِبات في الإفراز، فالكولشيسين الذي يفكّك الأُنَيْبِبات يمنع أو يثبط إفراغ الحبيبات الإفرازية، مثل إفراز الهيستامين من الخلايا البدينة Mast Cells ، وإفراز الإنسولين من قبل خلايا جزر لانغرهانس في البنكرياس.
7. تسهم الأُنَيْبِبات في تحديد قطبية الخلية: وهذه القطبية ضرورية لكي تقوم الخلية بوظيفتها، إذ تتّصف الأرومات الليفية في المستنبتات الخلوية Cell Cultures بحركات موجّهة نظراً للقطبية المزودة بها بفضل الأُنَيْبِبات. ويُفقد استخدام الكولشيسين تلك الخلايا شكلها وتصبح حركاتها عشوائية. كما يؤدي استعمال الكولشيسين إلى غياب القطبية الخلوية في الكريات البيض مما يؤدي إلى غياب انجذابها الكيميائي.
8. تسهمالأُنَيْبِبات في الحفاظ على بنية الغشاء الخلوي من خلال تثبيت بروتينات الغشاء.

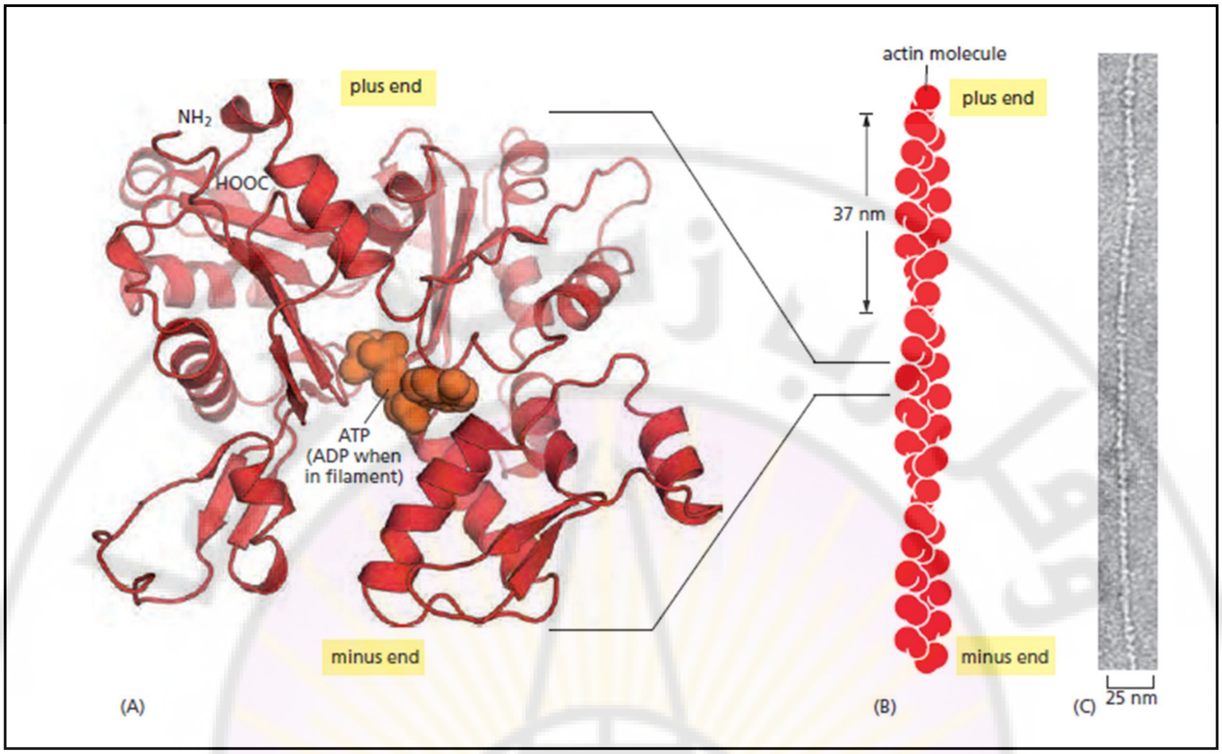
II.II. الخيوط الدقيقة Microfilaments (الخُييطات أو خيوط الأكتين):

وهي عبارة عن شبكة من الخيوط الدقيقة والقصيرة، بطول /1−2/ ميكرومتر وقطر /5−7/ نانومتر، تتألف من الناحية الكيميائية من ارتباط جزيئات بروتين الأكتين Actin، لذا تعرف أيضاً بخيوط الأكتين.

توجد خيوط الأكتين (الخيوط الدقيقة) في جميع الخلايا حقيقيات النوى، وهي ضرورية وأساسية في كثير من حركاتها ولا سيّما الحركات التي تخص سطحها وغشاءها، كما ترتبط خيوط الأكتين بعدد كبير من البروتينات التي تسمح للخييطات بالقيام بوظائف عديدة في الخلية.

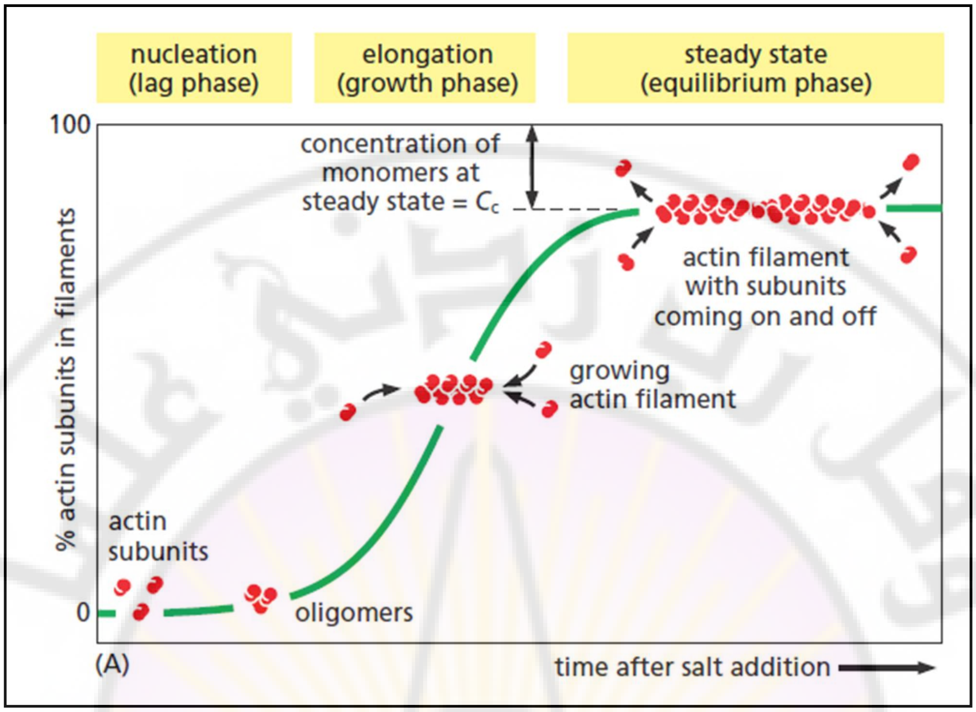
ويوجد الأكتين بشكلين؛ الأول كروي والثاني خيطي. ويتألف الأكتين الخيطي من لولب مضاعف بقطر /7/ نانومتر، وينشأ من بلمرة الأكتين الكروي عندما يصل تركيز أيّونات Mg^{++} والـ ATP إلى مستوىً مناسب. وبحسب وظيفة الأكتين يمكن أن يتبلمر أو يتناثر، أو يشكل شبكة أو لا، أو أن يتحول من الشكل الحزمي إلى الشكل اللاحزمي.

وكما هو الحال بالنسبة للأنيبيبات، فخيوط الأكتين هي أيضاً مستقطبة، أي إنّها تمتلك طرفاً موجباً وطرفاً سالباً. وتنمو هذه الخيوط بإضافة جزيئات أحادية أو موحودات Monomers من الأكتين G إلى طرفي خيط الأكتين، ويكون النمو أسرع في الطرف الموجب منه من الطرف السالب (الشكل 6−8).



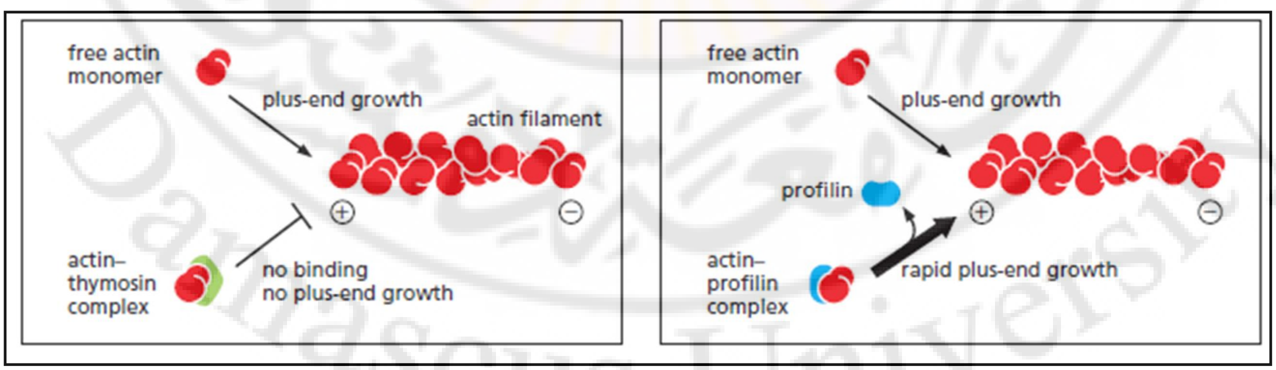
الشكل 6–8. بنية خيوط الأكتين. وتظهر البنية الثالثية للأكتين (A)إذ تتوضع جزيئة ATP في بروتين الأكتين وتتحلمه إلى ADP بعد ارتباطه بالخُيَيْط. ويبيّن (B) التفاف خيطي الأكتين بعضهما على بعض والنهايتين السالبة والموجبة، إضافةً إلى صورة بالمجهر الإلكتروني لخُييط الأكتين.

تحدث بلمرة الأكتين وإدراجه ضمن الألياف بعد زمن تلكؤ وهو ما يعرف بتشكّل نواة الليف (التنوّي) Nucleation، ثم تبدأ الألياف بالاستطالة التي تحدث بشكل أسرع في القطب الموجب منه في القطب السالب إلى أن يصل الليف إلى حال من التوازن إذ يكون فيها عدد جزيئات الأكتين المضافة إلى البروتين مساوية لعدد الجزيئات المنفكّة عنه (الشكل 6–9).



الشكل 6–9. مراحل تشكّل خيوط الأكتين في أنبوب الاختبار.

وتتعلق بلمرة الأكتين بتركيز الأيّونات وكميّة الـ ATP. لكن، ورغم توفر هذه الشروط، فإن جزيئات الأكتين لا تتبلمر جميعها. وينتج عدم التبلمر هذا عن وجود مواد مثبِّطة في السيتوبلازما مثل بروتين البروفيلين Profilin وبروتين الثيموزين Thymosin الذي يرتبط بالأكتين ويؤدّي إلى تشكل معقّد البروفيلاكتين Profilactin الذي يثبط عملية البلمرة. ويرتبط البروفيلين في النهاية الموجبة فقط للأكتين (الشكل 6–10).



الشكل 6–10. دور كل من البروفيلين والثيموزين في تثبيط تشكيل خيوط الأكتين. (يسار) يرتبط بروتين الثيموزين Thymosin بالأكتين ويمنعه من المشاركة في نمو خيط الأكتين في النهاية الموجبة. والأمر نفسه بالنسبة للبروفيلين Profilin (يمين) مع فارق أنه بمجرّد تدرّك المعقّد أكتين – بروفيلين، يبدأ الأكتين بالبلمرة مع موحودات لأكتين Actin Monomers بسرعة مميزة.

ونشير هنا إلى أن بعض المواد، مثل السيتوكالازين ب Cytochalasin B، والفالوئيدين Phalloidin تثبط أيضاً بلمرة خيوط الأكتين. كما توجد بروتينات تغطية مثل الفينكولين Vinculin، وألفا أكتينين تمنع إضافة أو حذف جزيئات الأكتين، وذلك عندما ترتبط بالنهاية الموجبة لخيوط الأكتين.

ورغم وجود الأكتين في كل أرجاء السيتوبلازما، فهو يتكثّف خصوصاً في طبقة تتركّز تحت الغشاء الخلوي مباشرة، وفي هذه المنطقة التي تدعى بالقشرة الخلوية ترتبط خيوط الأكتين ببروتينات أخرى لتشكل شبكة تسند السطح الخارجي للخلية وتعطيه المقاومة المناسبة. يمكن أن تتقطع خيوط الأكتين بتدخل بروتينات التغطية التي ترتبط في أيّ نقطة من الخيوط وتغطّي الطرف الموجب.

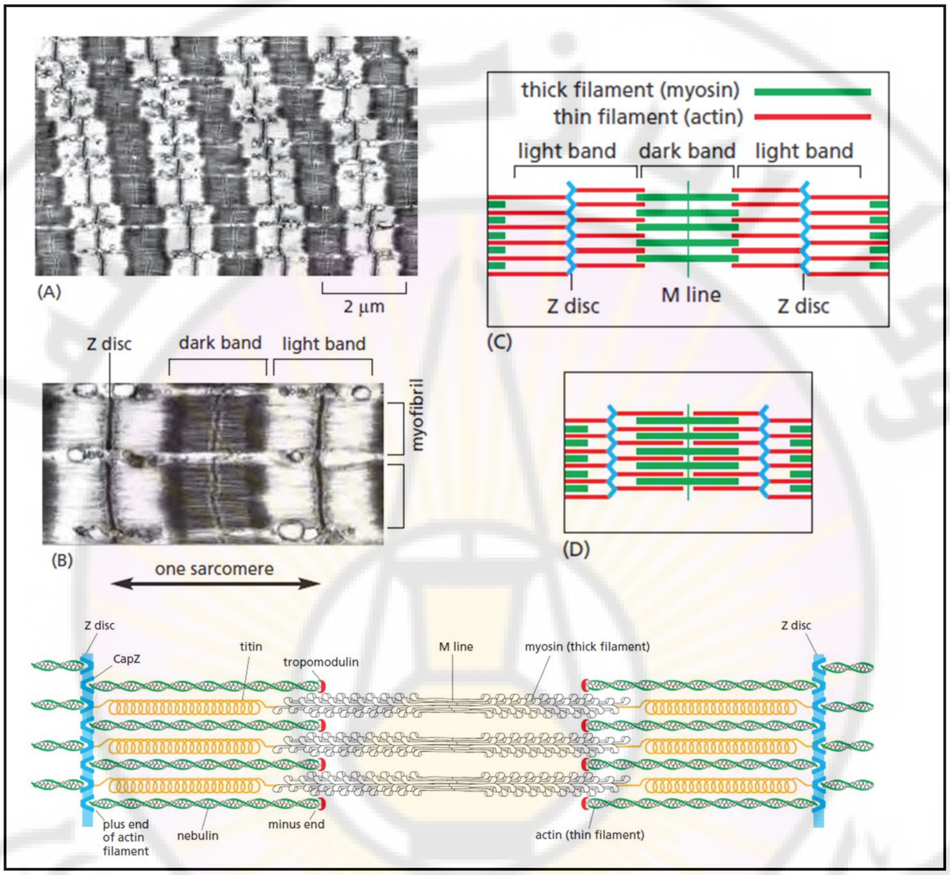
I.II.II. وظائف الأكتين (الخيوط الدقيقة) Actin Functions:

تؤدي خيوط الأكتين وظائف مهمّة في الخلايا الحية، ونذكر منها:

1. تحديد وتغيير لزوجة السيتوبلازما: يتطلّب تشكل الهلام ارتباط الأكتين ببروتينات رابطة للأكتين Actin binding proteins، مثل بروتين الفيلامين Filamin الذي يبدو على شكل خيط يرتبط بطرفيه بجزيئات الأكتين محرّضاً تشكّل شبكة من الأكتين تحبس السيتوبلازما وتحولها إلى مادة نصف صلبة أو نصف سائلة، هي الهلام Gel. وبالعكس توجد بروتينات أخرى مثل الجيلسولين Gelsolin والفيلين Villin تعمل على تمزيق الجسور الناشئة من تأثير العوامل المؤدّية لتشكل الهلام، فتحرر خيوط الأكتين وتحول الهلام السيتوبلازمي إلى حلالة. وعندئذٍ يمكن لخيوط الأكتين أن ترتبط بجزيئات أخرى مثل الميوزين والفيلامين.
2. حركة العضيات الخلوية: تسهم خيوط الأكتين Actin في نقل عدد من البنى داخل الخلية.
3. انفصال سيتوبلازما الخلايا بعد الانقسام: تتشكل في الخلايا في نهاية الانقسام الخلوي حلقة متقلّصة Contractile Ring تحت الغشاء الخلوي مؤلفة من خيوط الأكتين والميوزين، ويؤدي تقلص هذه الحلقة إلى انفصال تدريجي للخليتين البنتين الناتجتين عن الانقسام الخلوي.
4. يتدخّل الأكتين في تشكيل الأرجل الكاذبة للبلاعم Macrophages، ويساعد في حركتها (انظر حركة الخلية في نهاية هذا الفصل)، وفي عمليتي الالتقام Endocytosis والإيماس Exocytosis.
5. المساهمة في التقلص العضلي: يشترك الأكتين مع الميوزين مشكلاً بنىً قلوصة، ولا سيّما في الخلايا العضلية، إذ يشكل الأكتين أكثر من 25% من البروتينات الخلوية (الشكل 6-11).
6. المشاركة في تكوين الزُغَيْبات (الخملات) الدقيقة Microvilli (انظر أدناه)،ولا سيّما في الوجه القمّي Apical للأغشية الخلوية لخلايا الزغابات المعوية، وكذلك في خلايا القسم القريب (المعوجّ) من الأنبوب البولي التي لها حافة على شكل الفرشاة.

7. يسهم الأكتين في حركة البروتينات الغشائية.

8. تؤدي خيوط الأكتين أيضاً دوراً لاصقاً في نقاط تماس الأغشية الخلوية بمشاركة بروتينَيْ التالين والفنكولين.



الشكل 6–11. دور بروتينَيْ الأكتين والميوزين في تكوين اللّيَيْفات العضلية للعضلات الهيكلية. (A) مقطع طولي بالمجهر الإلكتروني خلال خلية عضلية يُظهر النموذج الطبيعي للتخطيط المتصالب داخل الخلية. وتحتوي الخلية على العديد من اللّيَيْفات العضلية المصطفّة بشكل متوازٍ. (B) ويُظهر أجزاءً من لييفيْن متجاورين والذي يُعرّف وحدة القُسَيْم العضلي Sarcomere. (C) رسم تخطيطي لقُسَيْم عضلي واحد يُظهر مصدر الحزم الغامقة والفاتحة المشاهَدة في القُسَيْم. وتكون الأقراص Z مواقع التصاق للنهايات الموجبة لخيوط الأكتين، والخط M هو موقع البروتينات التي تربط بروتين الميوزين II إلى بروتينات ميوزين أخرى. (D) عندما يتقلّص القُسَيْم العضلي تتداخل خيوط الميوزين والأكتين معاً دون أن تَقصُر في الطول. (الشكل في أسفل) رسم تخطيطي يوضّح أنواع البروتينات العديدة المتداخلة في القُسَيْم العضلي، إضافةً إلى النهايتين الموجبة والسالبة لخيوط الأكتين.

III.II. الخيوط المتوسطة Intermediate Filaments

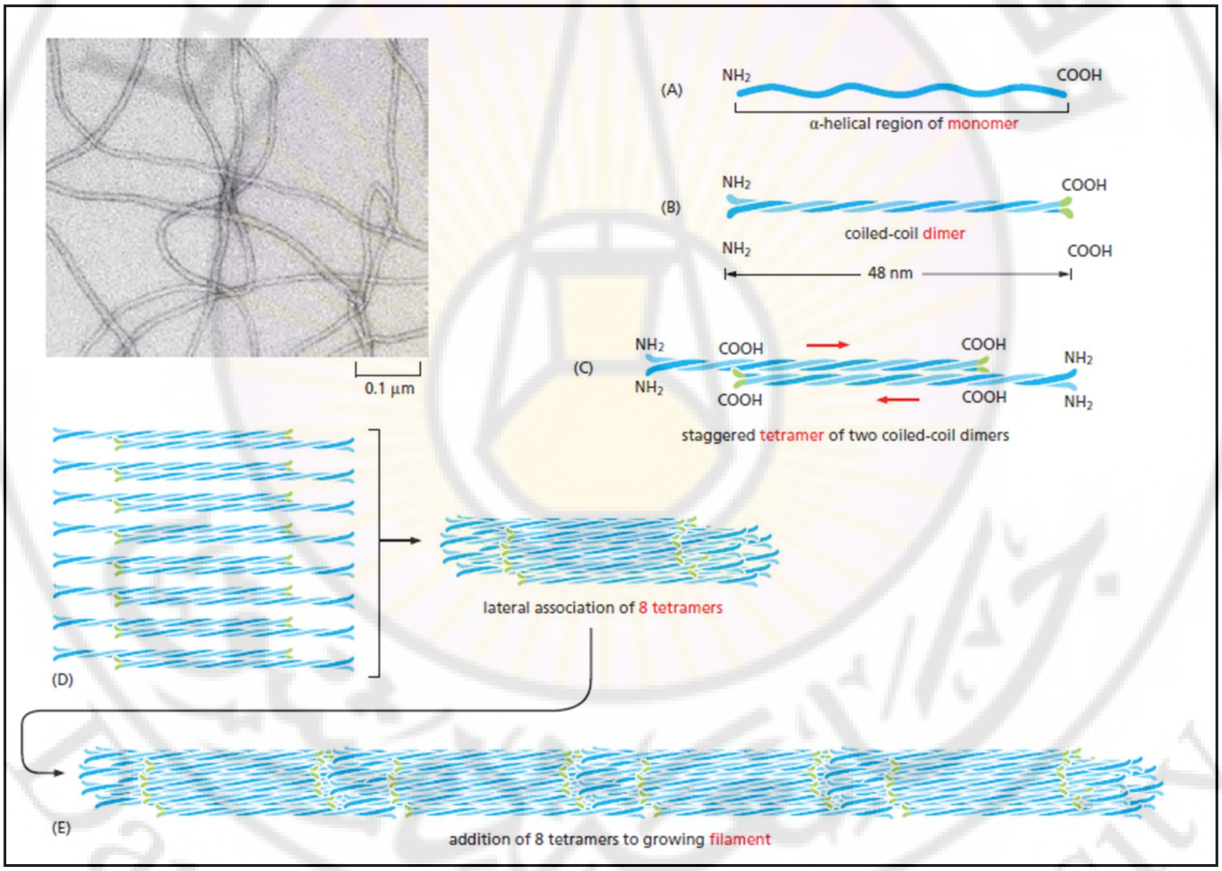
توجد الخيوط المتوسطة في الخلايا حقيقيات النوى، ويتراوح قطرها بين /10–12/ نانومتر. وسُمّيت بالمتوسطة لأن قطرها وسط بين خيوط الأكتين الدقيقة وبين خيوط الميوزين الثخينة في الخلايا العضلية المُلس، إذ كُشفت فيها للمرة الأولى.

وتتمتع هذه الخيوط بمقاومة كبيرة للشد نظراً لبنيتها المعقّدة والكثيفة (الشكل 6–12)، وهي أكبر من مقاومة النموذجين السابقين من عناصر الهيكل الخلوي. وتتركز هذه الخيوط في معظم أنواع الخلايا الحيوانية ولكن ليس في جميعها، وتشكّل عادة شبكة في السيتوبلازما محيطة بالنواة تصل إلى محيط الخلية. وترسو لشبكة غالباً على الغشاء الخلوي في مستوى الاتصالات بين الخلوية إذ يتصل السطح الخارجي للغشاء مع مثيله لخلية أخرى (انظر الفصل السابع). كما توجد الخيوط المتوسطة أيضاً في النواة كشبكة شعرية في الصفيحة النووية إذ تبطن وتقوي الغلاف النووي.

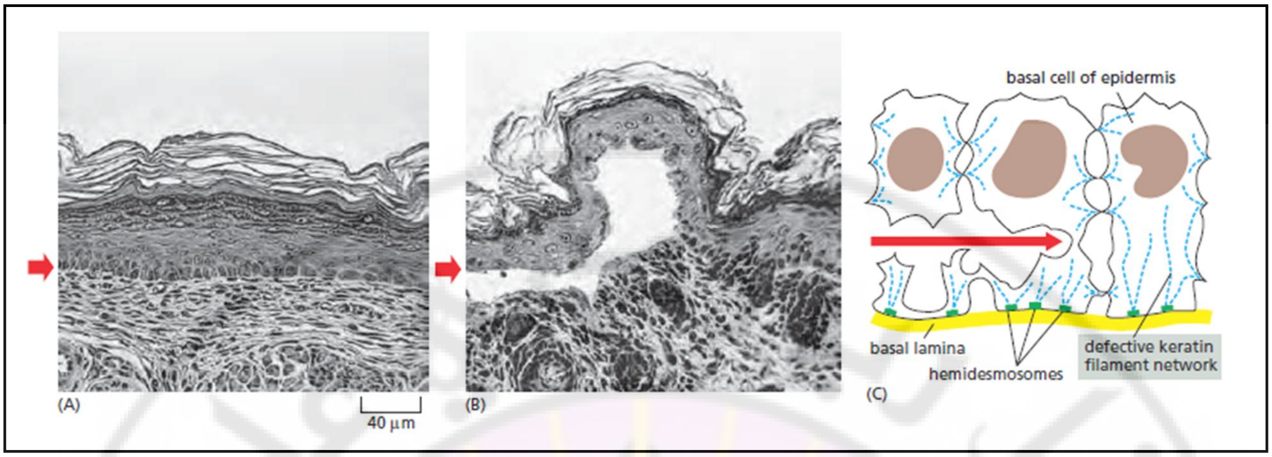
وعلى عكس بقية مكونات الهيكل الخلوي التي تبدي ثباتاً في التركيب الكيميائي، فإن الخيوط المتوسطة تبدي تنوعاً كبيراً في الشكل والتركيب، وذلك بحسب الأنواع والأنسجة الحية. ويمكن أن تصنف الخيوط المتوسطة في السيتوبلازما (الهيولى) من حيث التركيب إلى المجموعات الآتية:

1. **خيوط الكيراتين Keratin Filaments** الغنية بالجسور ثنائية الكبريت: وتوجد في الخلايا الظهارية المتقرنة وغير المتقرنة. ويشكّل الكيراتين عائلة من البروتينات تضم /20/ بروتيناً تقريباً وُجِدت في النسج الظهارية Epithelial Tissues، وتختلف هذه البروتينات في بنائها وخواصها الكيميائية، وهو ما يعكس الأدوار المختلفة لهذه البروتينات في بشرة الجلد، والأظافر، والحوافر، والقرون، والريش والحراشف. وتمتد خيوط الكيراتين داخل الخلايا الظهارية، عادة، من جهة إلى الجهة الأخرى من الخلية، وتتصل خيوط الكيراتين الموجودة في خليتين متجاورتين بشكل غير مباشر بوساطة أجهزة اتصال ما بين الخلايا تدعى بالديسموزوم Desmosome. ويعطي هذا التوزع لهذه الخيوط مقاومة كبيرة لقوى الشد التي تخضع لها النسج الظهارية. ويمكن لبعض الطفرات (تبدّلات الدنا DNA) في بروتين الكيراتين أن تسبب تسلّخاً للجلد (الشكل 6–13).
2. **خيوط الفيمنتين Vimentin Filaments**: توجد في الخلايا التي تشتق من الخلايا الميزانشيمية ولا سيّما في الأرومات الليفية Fibroblasts، والخلايا الغضروفية Chondrocytes، وكذلك في خلايا بطانية الأوعية الدموية Endothelial Cells، والخلايا البالعة Macrophages، والعضلات الملس Smooth Muscles في الأوعية الدموية. ويسهم الفيمنتين في تثبيت النواة، والعُضيّات الخلوية، ويشكّل ما يشبه القفص حول القطيرات الدسمة في الخلايا الشحمية.

3. **الديسمين Desmin**: يوجد في الخلايا العضلية الملساء وفي الأقراص Z في الخلايا العضلية المخططة الهيكلية والقلبية.
4. **الخيوط الدبقية Glial Filaments**: تتشكّل من بروتين حامضي لُيَيْفي دبقي. توجد في الخلايا النجمية Astrocytes الدبقية، ولم تصادف في العصبونات neurons، وتوجد كذلك في العضلات، وفي الخلايا الميزانشيمية والأنسجة الظهارية.
5. **الخيوط العصبية Neurofilaments**: تشاهد في أغلب العصبونات وتحتوي على ثلاثة من عديدات الببتيد تشكل 25% من بروتينات المحور الأسطواني، وترتبط غالبا مع الأُنَيْبِبات وتسهم في النقل داخل المحوري وتمنح المحوار قساوته ومتانته.



الشكل 6–12. البنية المعقّدة والكثيفة للألياف المتوسّطة. يرتبط الجزيء الموحود للبروتين (A) مع آخر لتشكيل مثنوي (B)إذ يلتف الحبلان بعضهما على بعض. (C) يرتبط مثنويان بعضهما مع بعض لتشكيل جزيء رباعي، وتكون الجزيئات المثنوية والرباعية هي الوُحَيدات المنحلّة من بين الألياف المتوسّطة. (D) بسبب كون قطع من المثنويات تظهر خارج الجزيئات الرباعية، يمكن للرباعيات أن ترتبط بعضها مع بعض، ثم ما تلبث أن يترافق بعضها معبعض بقوة علىشكل 16 مثنوياً (8 رباعيات)، وهذه بدورها تكون جزءاً من الشكل الحبلي لليف المتوسّط (E).

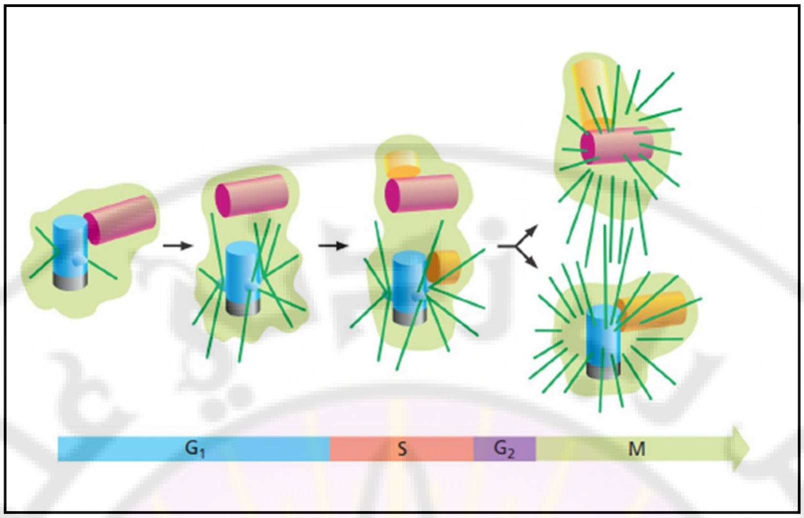


الشكل 6-13. تسلّخ خلايا الجلد بسبب طفرات في بروتين الكيراتين. (A) خلايا لديها كيراتين طبيعي، (B) و (C) خلايا مع كيراتين طافر، إذ تتشقق الخلايا (السهم الأحمر) فيما بين النواة والغشاء مسببة انسلاخاً لهذه الخلايا عن الطبقة الظهارية في الأدمة (الجلد).

ثالثاً. بنى هيكلية خلوية مميّزة Unique Cytoskeletal Structures

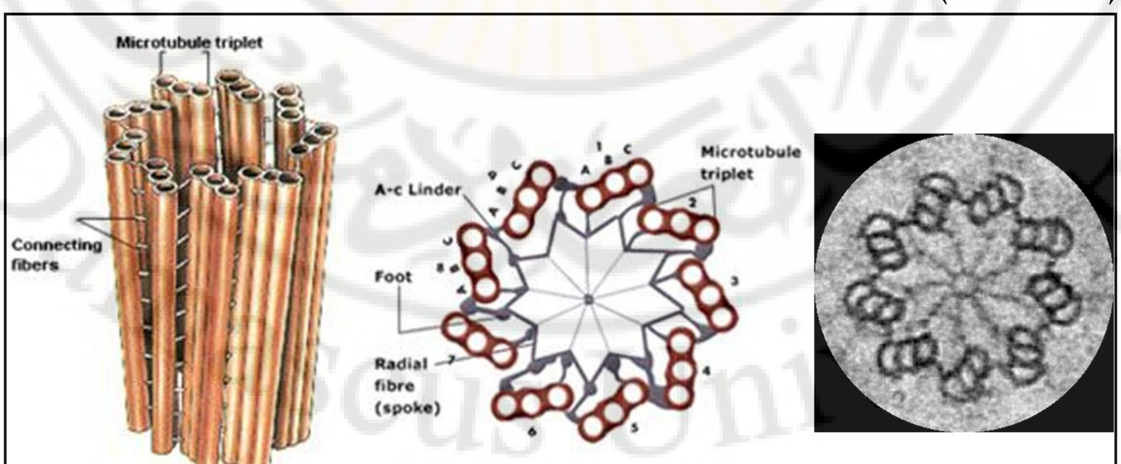
III.1. الجُسَيْم المركزي Centrosome

يتألف الجُسَيْم المركزي من جُسَيْمين دقيقين يدعى كل منهما بالمُرَيْكِز Centriol، ومن مادة كثيفة تحيط بهما. يُعدُّ المُرَيْكِز إحدى العُضيّات الخلوية المهمة، ويوجد تقريباً في جميع الخلايا الحيوانية حقيقية النواة، وفي جزءٍ من الخلايا النباتية، بينما تفتقر إليه خلايا النباتات الراقية مثل عاريات ومغلفات البذور، ويتركز غالباً بالقرب من النواة. يشاهد الجُسَيْم المركزي في المرحلة ما بين الانقسامين الخلويين، ولكنه يبدو أوضح وأكثر تعقيداً في بداية الطور الطليعي Prophase من الانقسام الخلوي (انظر الفصل التاسع). تشعّ من المُرَيْكِز خيوط دقيقة متباعدة، فتعطي للجُسَيْم المركزي مظهر الكوكب المشع، ويتوضّع المُرَيْكِزان بشكل عمودي بعضهما على بعض ويشكّلان ما يدعى بالجُسَيْم المضاعف Diplosome. تمتلك الخلية جُسَيْماً مركزياً واحداً ينقسم إلى اثنين بدءاً من الطور S للدورة الخلوية (الشكل 6-14)، ثم يهاجر كلّ منهما نحو أحد قطبي الخلية ليشكل البداءة أو النواة التي تنطلق منها أُنَيْبِبات مغزل الانقسام المؤلفة من بروتينات التوبيولين، والتي تترتّب وتتجمّع في الجُسَيْم المركزي ولا سيّما عند مركز تنظيم الأُنَيْبِبات Microtubules Organizing Center (MTOC). ويتدخل الجُسَيْمان المركزيان في فصل الصِبغيات وتوزيعها بين الخلايا الناتجة عن الانقسام الخلوي.



الشكل 6–14. تضاعف الجُسَيْم المركزي خلال انقسام الخلية، إذ يتضاعف كل من المُرَيْكِزين ويشكّلان جُسَيْمين مركزيين جديدين يتوزعان في قطبي الخلية.

يتألف المُرَيْكِز من أسطوانة صغيرة جوفاء، يقيس قطرها /100/ نانومتر وطولها /300/ نانومتر، ويتكون جدارها من تسع مجموعات ثلاثية من الأُنَيْبِباتMicrotubules (الشكل 6–15). وتظهر في المقطع العرضاني كل ثلاثية مؤلفة من نُبَيْب Tubule داخلي حلقي المقطع ومن نُبَيْبين آخرين خارجيين لكل منهما مقطع هلالي. يتصل النُبيب الداخلي A من كل ثلاثية بالنبيب الخارجي C للثلاثية المجاورة بخيط دقيق من بروتينالنكسين Nexin. وتدعى النبيبات في الثلاثية الواحدة بالأحرف: A ,B ,C. يكون النبيب A هو الأقرب إلى المركز بينما النبيب C هو الأبعد عن المركز والأقرب إلى المحيط، ويتوضع النبيب B بينهما(الشكل 6–15).



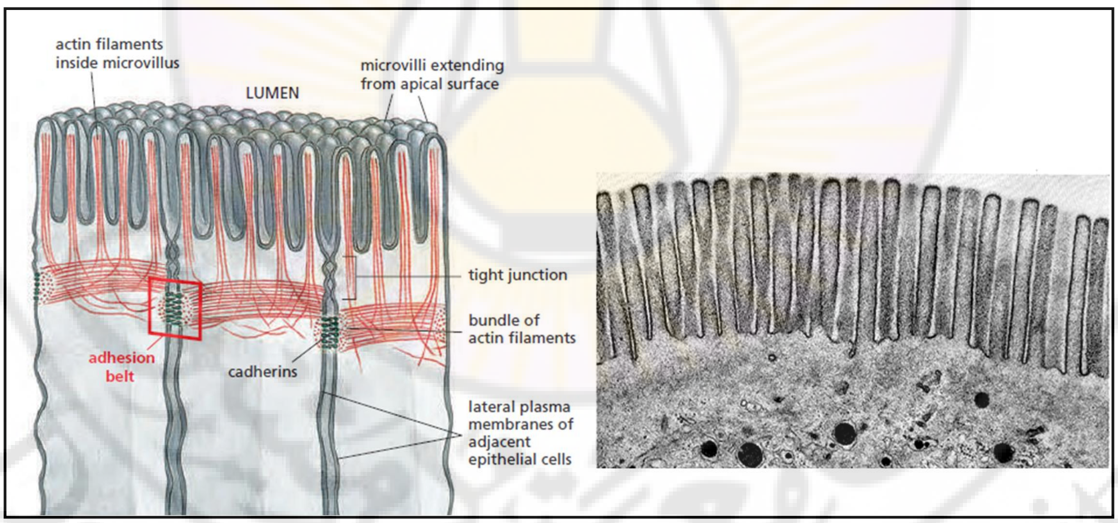
الشكل 6–15. بنية المُرَيْكِز. (يسار ووسط) شكل تخطيطي يبيّن بنية المُرَيْكِز، وتظهر الثلاثيات التسع المتناوبة والمتناسقة في محيط المُرَيْكِز. (يمين) مقطع عرضاني للمُرَيْكِز بالمجهر الإلكتروني.

III.II. الزُغَيْبات Microvilli:

هي استطالات سيتوبلازمية أسطوانية الشكل محدودة بالغشاء الخلوي، وتتدخّل بشكل خاص في عمليات الامتصاص، وتظهر على سطح الخلية إما بشكل زُغَيْبات قليلة معزولة وإما بأعداد كبيرة جداً.

الزُغَيْبات المعزولة: تشاهد في بعض الخلايا بأعداد محدودة ومتباعدة، وتتميز بعدم انتظام شكلها، وعدم تساوي أطوالها وأقطارها.

الزُغَيْبات المجتمعة: يكون عدد الزُغَيْبات كبيراً جداً بحيث تغطي كامل السطح الحر للخلية. وتتميز بتساوي أبعادها، وتجانس شكلها واتجاهها، واجتماعها لتشكيل ما يعرف بالطبق المخطط Stratified Border في الخلايا المعوية، والحافة الفرجونية في الأنابيب المعوجة للنفرونات في الكلية.يبدو الطبق المخطط بالمجهر الضوئي بشكل تخطيطات متوازية عمودية على السطح القمي للخلية، وينتج هذا المنظر عن وجود أعداد كبيرة من الزُغَيْبات تتراوح بين عدة مئات وتصل حتى ثلاثة آلاف زُغَيْبة في الخلية المعوية الواحدة الموجودة في ظهارة القسم الأخير من الأمعاء الدقيقة. يبلغ طول هذه الزُغَيْبات 1–2 ميكرون وقطرها /0.08–0.1/ ميكرون (الشكل 6–16).



الشكل 6–16. الزُغَيْبات Microvilli. (يسار) رسم تخطيطي يبيّن انتشار خيوط الأكتين بشكل حزم عرضية متعامدة مع حزم طولانية تمتد إلى داخل الزُغَيْبات وتدعم بنيتها وانتصابها في وجه السوائل والمواد الصلبة التي تحتكّ بها في لمعة الأمعاء. (يمين) صورة بالمجهر الإلكتروني تبيّن كثافة الزُغَيْبات في إحدى خلايا الظهارة المعوية التي تشكّل الطبق المخطّط.

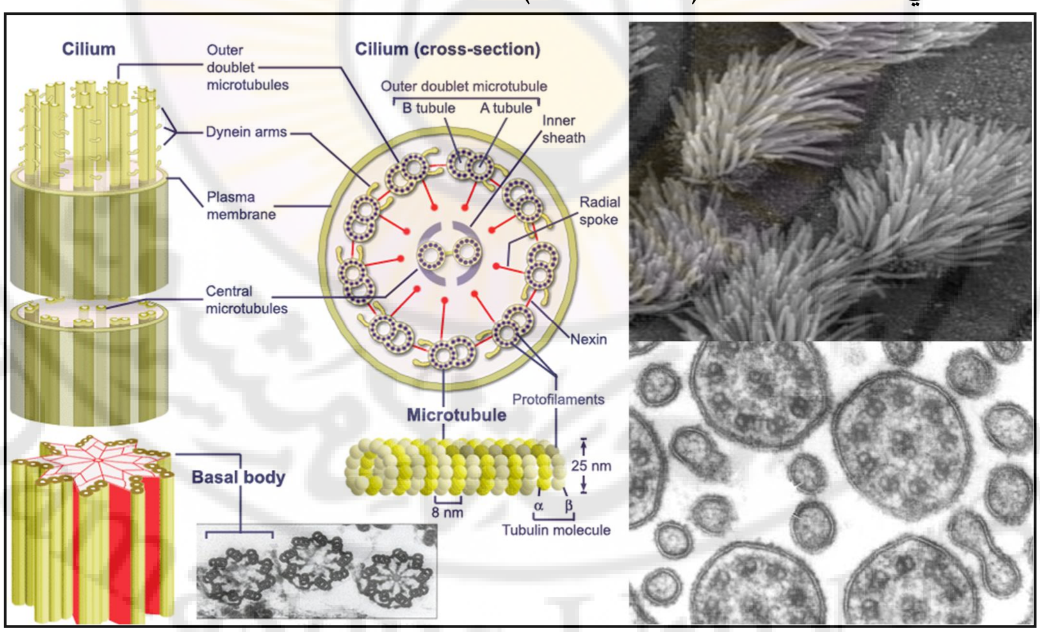
وتتألف سيتوبلازما الزُغَيْبات من منطقة محيطية مجردة من العضيات الخلوية تبلغ سماكتها /20–30/ نانومتر، ومنطقة مركزية تحوي خييطات الأكتين التي تجتمع على هيئة حزم سداسية في أغلب الحالات، وتنتظم الخُييطات موازية للمحور الطولي للزُغَيْبة. يبلغ قطر الخُييط الواحد /6–11/ نانومتر، أما عدد

الخُييطات فيتراوح بين /10/ إلى /50/ خُييطاً في الزُغَيْبة الواحدة. ترتبط خُييطات الأكتين فيما بينها بوساطة جزيئات بروتينية رابطة من الفيلين Villin و الفيمبرين Fimbrin.

ويرتبط عمل الفيلين بوجود الكالسيوم ومقداره، فبوجود مقادير قليلة من الكالسيوم يعمل الفيلين على بلمرة خييطات الأكتين وجمعها في رزم وربطها بعضها مع بعض، أما زيادة مقادير الكالسيوم فتؤدي إلى تقطّع خييطات الأكتين وتبعثرها. كما يساعد الفيمبرين على ربط خيوط الأكتين وجمعها بشكل حزم متوازية تسهم في الحفاظ على الشكل الخارجي للزُغَيْبات ودعم بنيتها.

III.III. الأهداب Ciliaوالسياط Flagella

هي امتدادات غشائية سيتوبلازمية خارج خلوية تمتدّ من سطح بعض الخلايا ومزودة بحركة نواسية منتظمة متواقتة أو بحركة متموجة. وتتركز الأهداب في الظهارة التنفسية بأعداد كبيرة (أكثر من مليار هدب/سم^2)، وتدفع نحو البلعوم المفرزات المخاطية التي حجزت دقائق غبارية وخلايا ميتة، وتستر أيضاً القناة الناقلة للبيوض في المرأة، فتساعد في دفع البويضات على طول القناة. ولا يوجد أي اختلاف بين بناء الأهداب والسياط إلا في الأبعاد، فطولها /5–10/ ميكرومتر في الأهداب و/100/ ميكرومتر أو أكثر في السياط. وسنبحث هنا فقط في الأهداب المهتزة (الشكل 6–18).

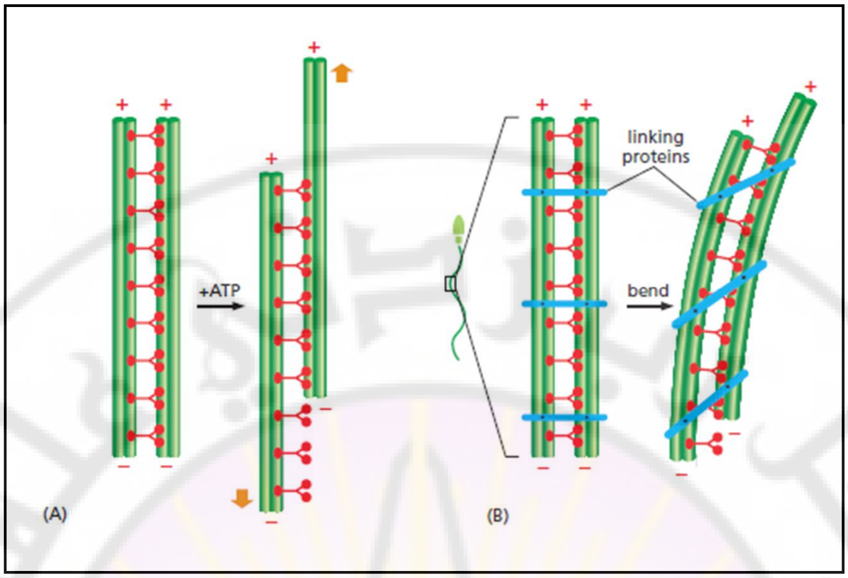


الشكل 6–17. بنية ومورفولوجية (شكل) الأهداب. (يسار) مخطط لهدب مهتز يوضّح بنية الهدب المؤلفة من 9 ثنائيات من الأُنَيْبِات (18 أنيبيب) محيطية وشفع مركزي من الأُنَيْبِات تربط بينها عدة بروتينات من أهمها النكسين Nexin. (يمين أعلى) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح تبين الأهداب في البطانة التنفسية. (يمين أسفل) صورة بالمجهر الإلكتروني النافذ تبين مقطع عرضاني في الأهداب التنفسية.

يتألف الهدب من ساق ومنطقة انتقالية وجُسَيْم قاعدي ومن جذر هدبي، وتمثّل الساق الجزء المتحرك في لمعة الهدب. وفي المقطع العرضاني، يبدو الهدب مؤلفاً من غشاء خلوي محيطي وتسع مجموعات ثنائية من الأُنَيْبِباتA و B المتوضعة على شكل حلقة حول شفع عاشر من الأُنَيْبِبات المركزية، وتحاط الثنائية المركزية بغمد بروتيني رقيق. أمّا من الناحية الكيميائية فتتألف هذه الأُنَيْبِبات من بروتين التوبيولين Tubulin. ويتألف كل أنيبيب مركزي من اجتماع /13/ وُحَيْدَة، ويبدأ فوق الجُسَيْم القاعدي مباشرة. تبتعد الثنائيات المركزية بعضها عن بعض بمسافة /50/ نانومتر، وتتألف من نبيبين A وB. النُّبيب A هو الأقرب إلى المركز، ويحمل ذراعين متجهين باتجاه عقارب الساعة يتألفان من بروتين الداينئين Dynein. النُّبيب B قطره أكبر وأقل كثافة على الأشعة الإلكترونية من النُّبَيْب A. يوجد بين النّبيبينA وB خيط طويل ليفي من التكتين Tektin وينتسب إلى الخيوط المتوسطة، ويتدخل في تشكيل الجدار المشترك بين النّبيبينA وB. ويتألف جدار النّبيب A في من اجتماع /13/ وُحَيْدَة، بينما يتألف النّبيب B من /10/ وُحيدات،وترتبط الثنائيات المحيطية فيما بينها بجسور من بروتين النكسين Nexin (الشكل 6−17).

يغوص الجذر الهدبي Cilllium Root بشكل حلزوني في السيتوبلازما، ويرتكز على الجُسَيْمات القاعدية، ويتألف من خيوط لها مظهر مخطط في المجهر الإلكتروني، ويؤمّن الجذر الهدبي انتشار التحريض المؤدي إلى الحركة الهدبية.

تتصف الأهداب بحركات منتظمة متواقتة في الخلية الواحدة، وتتقدم بشكل أمواج على سطح الظهارة. تستند الحركة الهدبية إلى التفاعلات الحاصلة بين جزيئات النبيب التي تشكل الأُنَيْبِبات وأذرع بروتين الداينئين المنبثقة من النّبيبA والمتجهة نحو النّبيب B المجاور .ويؤدي بروتين الداينئين دوراً مهمّاً في حركة الأهداب والسياط، وتوجد إمكانية لتزحلق الأُنَيْبِبات الهدبية بعضها على بعض دون أن يتغير طولها. وبفضل الارتباط المتين لهذه الأُنَيْبِبات في مستوى الجُسَيْم القاعدي ومرونة الجسور الشعاعية يحصل انحناء الهدب أو السوط (الشكل 6−18).



الشكل 6-18. شكل تخطيطي يبيّن انزلاق الأنيببات وانحنائها لتحريك السوط. ويبدو بروتين الداينئين (باللون الأحمر) الذي يربط بين النبيبين A (في الأنيبيب الأول) مع النّبيب B (في الأنيبيب الثاني)، كما تبدو بعض البروتينات الرابطة الأخرى (باللون الأزرق).

وتشبه السياط الأهداب تماماً من حيث التركيب الكيميائي إلا أن طولها أكبر بكثير بحيث يمكن أن تصل إلى أكثر من /100/ ميكرون. وكما في الأهداب، فإن السياط هي امتدادات تخرج من الجسم الخلوي، وتكون محاطة بالغشاء السيتوبلاسمي، بحيث إن داخل السوط على اتصال مع السيتوبلازما الخلوية. وتوجد السياط في بدائيات النوىProkaryotes مثل الجراثيم التي يمكن أن تحتوي خلاياها على سوط واحد أو أكثر، كما توجد في بعض خلايا حقيقيات النوىEukaryotes ، مثل النطاف Sperms.

الأمراض المرتبطة بعيوب الأهداب والسياط Cilia & Flagella-related Diseases :

يؤدّي الخلل الذي يطرأ على بنية أو وظيفة الأهداب والسياط، نتيجة للطفرات التي تصيب الجينات المسؤولة عن البروتينات التي تدخل في تركيب هذه الأهداب، إلى العديد من الاضطرابات المزمنة Chronic Disorders.وفيما يأتي بعضاالأمثلة على ذلك:

1. يسبب الخلل في وظيفة أهداب خلايا الأنبوب الكلوي Renal Tubeمرض الكلية متعدد الكيسات Polycystic Kidney Disease أو اختصاراً PKD . وهو مرض وراثي يصيب الإنسان، ويتميز بوجود الكثير من الأكياس في كلا الكِليتَين. ويمكن لهذا المرض أن يؤثر أيضا في الكبدوالبنكرياس، ونادراً ما يؤثر على عمل القلب والدماغ.

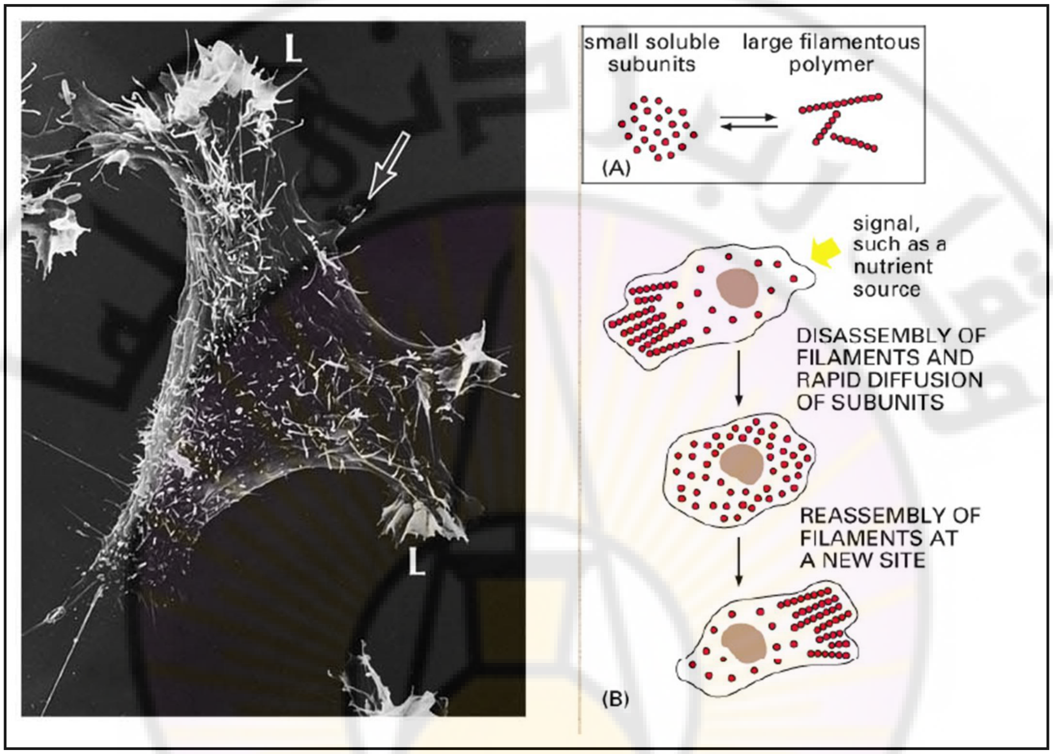
2. إن عدم قيام الأهداب بوظيفتها الحركية في الخلايا المبطِّنة لأنبوب فالوب أو القناة الناقلة للبيض، يسبب حدوث ما يسمى بالحمل المُنتَبِذEctopic Pregnancy،إذ لا تتمكن البيضة المُخصَبَة من الوصول إلى الرحم والانغراس في بطانته لتُتِمَّ عمليات التشكل الجنيني بشكل سليم، وعوضاً عن ذلك تنغرس البيضة المُخصَبَة في جدار أنبوب فالوب فيما يعرف بالحمل الأنبوبي Tubal Pregnancy وهو الشكل الأكثر شيوعاً من أشكال الحمل المُنتَبِذ.
3. تتجلّى بعض العيوب التي تصيب الأهدابشذوذات في شبكية العين Retina، إذ ينتج عن ذلك نقص في وضوح الرؤية، ونقص في الصبغة البصرية Rhodopsin في شبكية العين.
4. يسبّب الخلل في السياط المحرّكة للحيوانات المنوية عند الإنسان ضعفاً في حركتها وانعدام القدرة على الإخصاب والإلقاح.

رابعاً. حركة الخلايا Cell Locomotion

تنتج حركة الخلايا من مجموع الحركات المتناسقة لجميع أجزائها، وتقود بعض المواد الكيميائية وعامل النمو خارج الخلوية حركة الخلايا باتجاهٍ معيّن، كما يمكن لبعض المواد أن تعمل كعوامل جذب Chemotaxis Factorsأو جاذبات كيميائية Chemoattractantsبحيث تشكّل مدروجاً من التراكيز Concentration Gradient تستجيب له الخلايا بالحركة من التراكيز الأدنى للجاذبات باتجاه التراكيز الأعلى لها، أي إلى مصدر تلك الجاذبات. ولنأخذ مثالاً على ذلك هجرة الكريات البيضاء من الدم إلى النسيج ومتابعتها باتجاه موقع الجراثيم؛ تُفرز الجراثيم بعض المواد الكيميائية التي لها مستقبلات على سطح الكريات البيض. وبعد انسلال الكريات البيض عبر طبقة الخلايا البطانية تتحرك هذه الخلايا باتجاه التركيز الأعلى للبروتينات المفرَزَة من الجراثيم، أو للبروتينات التي تفرزها البالعات القاطنة للنسيج بعد بلعمتها للجراثيم. ويمكن شرح آلية حركة الخلايا باختصار بأنّ الخلايا البيض تمتلك عدداً كبيراً من مستقبلات الجاذبات الكيميائية وكلّما تحرّكت الخلايا بالاتجاه الصحيح لمدروج التراكيز ارتبط المزيد من تلك الجاذبات مع مستقبلاتها إلى أن يحصل إشباع Saturation، أو ارتباط كامل، لتلك المستقبلات عند مصدر الجاذبات الكيميائية، أي عند موقع الجراثيم، ومن ثمّ تتوقف الخلية عن الحركة وتقوم بالفعل المناعي المناسب.

وترتبط حركة الخلايا بشكل وثيق بالتغيرات في الهيكل الخلوي Cytoskeleton، ولا سيّما تلك المتعلقة بخيوط الأكتين Actin Filaments، إذ تنتج حركة الخلايا عن إعادة تشكيل خيوط الأكتين بما يتناسب مع اتجاه الحركة، فيتم تفكيك خيوط الأكتين القديمة، ويعاد تشكيل خيوط جديدة تعمل على إنشاء استطالات

خلوية تسمّى الأرجل الصفائحية Lamellipodia باتجاه الحركة تتألّف من خيوط الأكتين التي تدفع الغلاف السيتوبلازمي للخلية (الشكل 6-19).



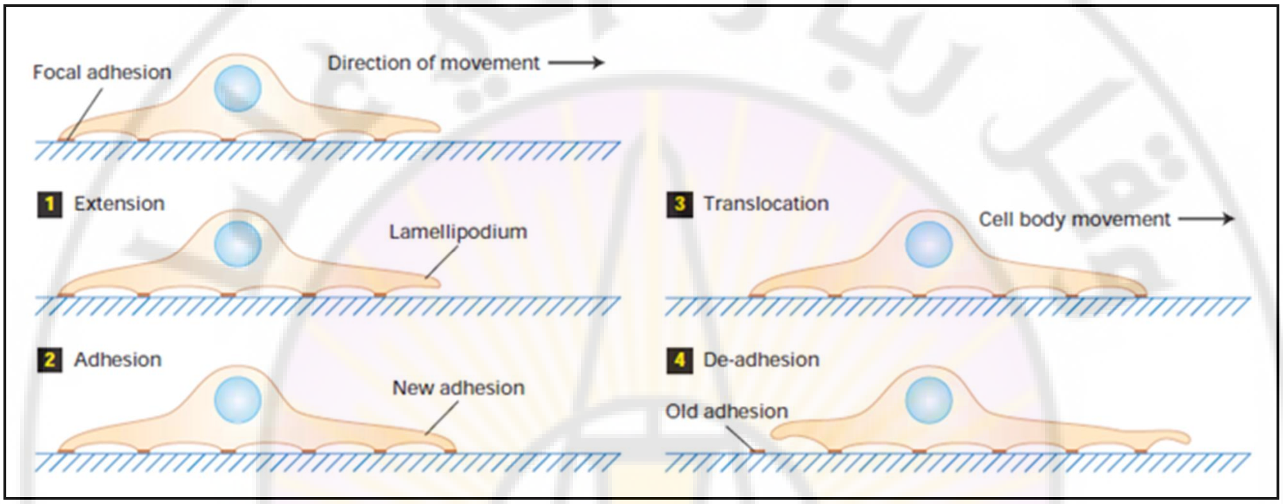
الشكل 6-19. حركة الخلايا المترافقة مع إعادة تشكيل خيوط الأكتين. (الشكل إلى اليمين، A) ويُظهر تماثر Polymerization بروتينات الأكتين لتشكيل ألياف الأكتين. (الشكل إلى اليمين، B) ويُظهر تفكيكDisassembly وإعادة تشكيلReassembly ألياف أكتين جديدة بعد تلقّي الخلية إشارة ترشدها إلى الاتجاه الجديد إلى الحركة نحو اليمينلتدفع ألياف الأكتين معها الغشاء السيتوبلازمي مكوّنة ما يدعى بالأرجل الصفائحية Lamellipodia. (الشكل إلى اليسار) صورة بالمجهر الإلكتروني توضّح عدة أرجل صفائحية (الحرف L) كوّنتها الخلية لتناسب اتجاه الحركة إلى اليمين، ويشير السهم إلى موقع بداية تكوين رجل صفائحية جديدة.

ويمكن اختصار حركة الخلايا في أربع خطوات، هي (الشكل 6-20):

1. نشوء وتمدد Extension الأرجل الصفائحية Lamellipodia، الذي تتواسطه كما أشرنا ألياف الأكتين، التي تدفع الغشاء السيتوبلازمي للخلية باتجاه الحركة.
2. التصاق Adhesion الأرجل الصفائحية وتشكيل نقاط ارتكاز جديدة على السطح. وهذه المرحلة ضرورية لتثبيت الخلية قبل فك ارتباطاتها السابقة مع السطح. ويمكن أن تشارك بروتينات الإنتغرين الغشائية في تشكيل ارتباطات والتصاقات جديدة مع الكولاجين عبر بروتين الفيبرونكتين وبروتينات أخرى، في حال حركة الخلية داخل النسيج الضام.

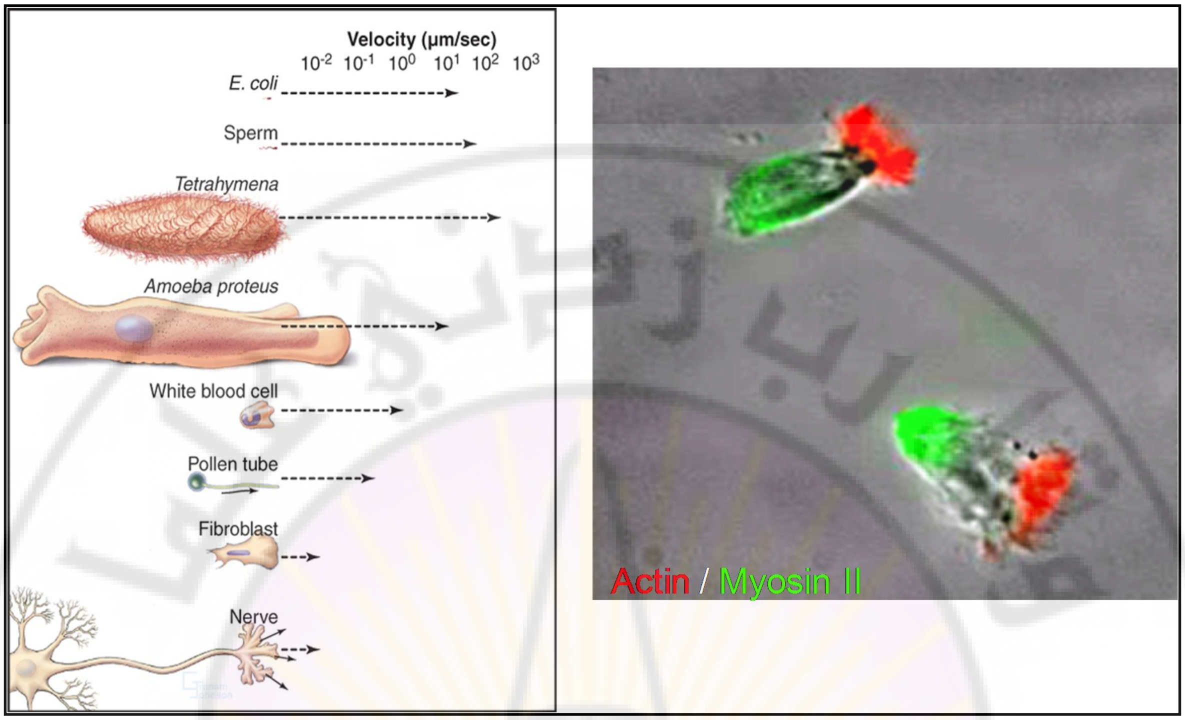
3. انتقال Translocation عضيّات الخلية (النواة والمتقدّرات ... إلخ) إلى مقدّمة الخلية. وهو ما يتواسطه بروتين الميوزين Myosin المتوضّع في الجزء الخلفي للخلية والذي يبدو أنه يتآثر مع ألياف الهيكل الخلوي المحيطة بعضيّات الخلوية بحيث يدفعها نحو الأمام، باتجاه حركة الخلية (الشكل 6–21).

4. فك التصاق De–adhesion مؤخرة الخلية عن نقاط الارتكاز القديمة.



الشكل 6–20. المراحل الأربع لحركة الخلايا: الاستطالة، والالتصاق، والانتقال، وفك الالتصاق.

وأخيراً، تختلف سرعة حركة الخلايا بشكل كبير بين الأنماط المتعددة والكائنات المتعددة، ويقارن الشكل (6–21) بين السرعات المختلفة لحركات الخلايا. وتتراوح السرعة بين 0.01 ميكرون بالثانية للخلايا البطيئة جداً، ومثالها الخلايا العصبية، إلى نحو 1000 ميكرون بالثانية للخلايا السريعة جداً، ومثال هذه الأخيرة إحدى أنواع الأواليProtists والمسمّاة بـTetrahymena، والتي تمتلك أهداباً كثيفة تمكّنها من الحركة بسرعة كبيرة جداً.



الشكل 6−21. حركة الخلية. (الشكل إلى اليمين) يُظهر توضّع جزيئات الأكتين في مقدّمة الخلية وجزيئات الميوزين II في مؤخرة الخلية عند قيام الخلية بالحركة على سطح بلاستيكي، وتم توضيح ذلك بعد وسم الخلايا بأضداد نوعية لكل من الأكتين (باللون الأحمر) والميوزين II (باللون الأخضر). (الشكل إلى اليسار) اختلاف سرعة حركة الخلايا باختلاف أنواعها. *E.coli* جراثيم، Sperm نطفة، Pollen Tube أنبوب الطلع، Nerve خلية عصبية، Tetrahymena و *Amoeba proteus* المتحوّل الشائع من هدبيات الحيوانات الأوالي Protozoa، Fibroblast أرومة ليفية.

خاتمة

استعرضنا في الفصل السادس بنية ووظائف المكوّنات الرئيسية الثلاث للهيكل الخلوي، وكيف يكمّل بعضها بعضاً لإعطاء الخلية شكلها المهم لوظيفتها، وفي الوقت نفسه كيف تتمتّع هذه المكونات بالمرونة، من تركيب وتفكيك لعناصر الهيكل الخلوي كلما اقتضى الأمر من الخلية تغيير شكلها ليناسب حال فيزيولوجية جديدة. تعرّفنا أيضاً إلى بعض البنى الخاصّة التي تشكّل مكونات الهيكل الخلوي أساس بنيتها وكيف يترافق الخلل في الهيكل الخلوي مع عيوب في وظائف الخلايا. وأخيراً، مررنا سريعاً على آلية الحركة الخلوية، التي تنطبق عموماً على كل أشكال حركة الخلايا ضمن أنسجة الجسم. فللخلايا أقدامٌ تُصنّعها وتستخدمها متى شاءت لتنتقلَ من مكان إلى آخر وتجولَ في النسيج نفسه أو بين الأنسجة المختلفة.

الفصل السابع

الالتصاق الخلوي

CELL ADHESION

المحتويات Contents

أوّلاً. مقدمة

تشير بعض الدراسات المتعلّقة بتطور الكائنات الحية إلى أن نحو مليار سنة مرت منذ نشأة الكرة الأرضية إلى ظهور أولى الكائنات وحيدة الخلية Unicellular Organisms، في حين تطلّب تطوّر الكائنات متعددة الخلايا Multicellular Organisms الحاوية على أنسجة من الكائنات وحيدة الخلية مرور مليار سنة أخرى. وترافق الانتقال من وحيدات الخلية إلى النسج متعدّدة الخلايا مع ثلاثة أمور أساسية هي:

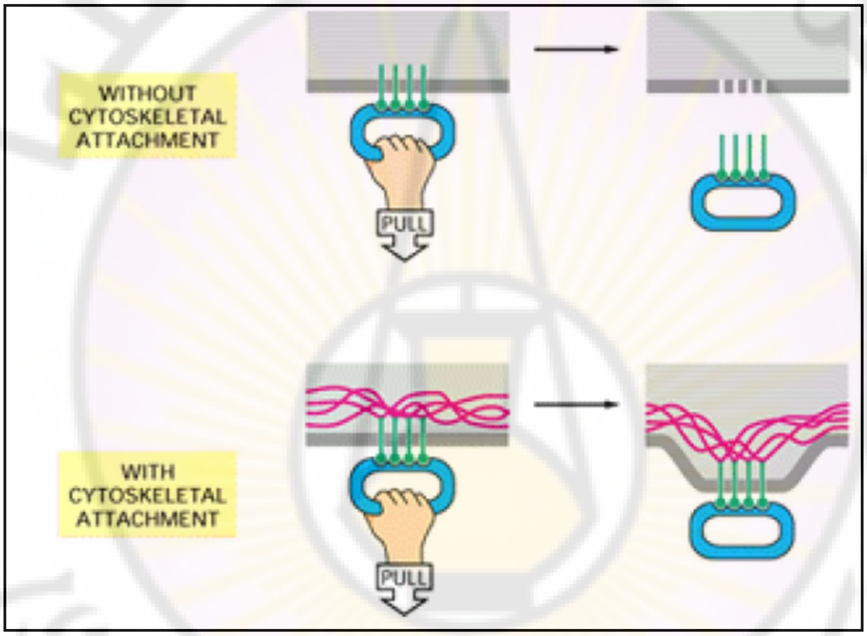
1. تشكيل روابط ثابتة بين الخلايا المتجاورة.
2. ملء الفراغ بين الخلايا، أو الفراغ خارج الخلويExtracellular Space، بمواد تربط الخلايا بعضها ببعض وتؤدّي دوراً مهمّاً في سلوك الخلايا وتتحكّم في حركتها.
3. تطور آليات معقّدة للتواصل بين الخلايا المشكّلة للنسيج.

إنّ من بين أهم التآثرات بين الخلايا في الكائنات متعددة الخلايا هي تلك التي تجمع الخلايا بعضها مع بعض ضمن النسيج. ويمكن للخلايا أن ترتبط بشكل مباشر عبر تآثرات ما بين الخلايا Cell–Cell Interactions أو بشكل غير مباشر عبر تآثرات ما بين الخلايا والمطرس خارج الخلوي Extracellular Matrix (ECM)، وهو شبكة معقّدة من البروتينات والسلاسل السكرية تفرزها الخلايا نفسها، بحيث تشكل الخلايا مع المطرس بنية مرتّبة تتحمّل من خلالها الخلايا المكوّنة للنسج مع المطرس القوى الخارجية التي تحاول بعثرتها وتحطيم النسيج، ولا سيّما القوى الميكانيكية من الشد والضغط. وتتحكّم آليات الالتصاق بشكل وقوة النسيج وترتيب الأنماط المختلفة للخلايا، كما يتحكّم بناء أو تحطيم الالتصاقات بين الخلايا وتشكيل نموذج المطرس خارج الخلوي بحركة الخلايا ضمن الكائن الحي مع نمو الجسم وتطوره وإصلاح وترميم النسج.

وتبرز في هذا السياق أهمية البروتينات الغشائية والمستقبلات على سطح الخلايا التي تتواسط التآثرات بين الخلية ومحيطها. وتملك الخلايا وسطياً 50 نوعاً من المستقبلات السطحية، إذ يشكّل كثير من هذه المستقبلات مرتكزاً لارتباط العديد من عوامل النمو والمنبّهات (أو المثبّطات) خارج الخلوية، كما تنقل المستقبلات نفسها إشارات التنبيه (أو التثبيط) إلى داخل الخلية عبر تآثر النطاقات داخل الخلوية Intracellular domains للمستقبلات مع العديد من البروتينات الأخرى في سيتوبلازما الخلية من أهمها بروتينات الهيكل الخلوي، ويدعى ذلك بتنبيغ الإشارة Signal Transduction.

من جهةٍ أخرى، يؤدّي جزءٌ من المستقبلات الغشائية دوراً مهمّاً في التصاق الخلايا بعضها مع بعض، وتدعى لذلك بجزيئات الالتصاق الخلوية Cell Adhesion Molecules أو (CAMs)، أو في التصاق الخلايا مع بروتينات المطرس خارج الخلوي، وبحيث يشارك كلا النوعين من المستقبلات في تثبيت الخلايا

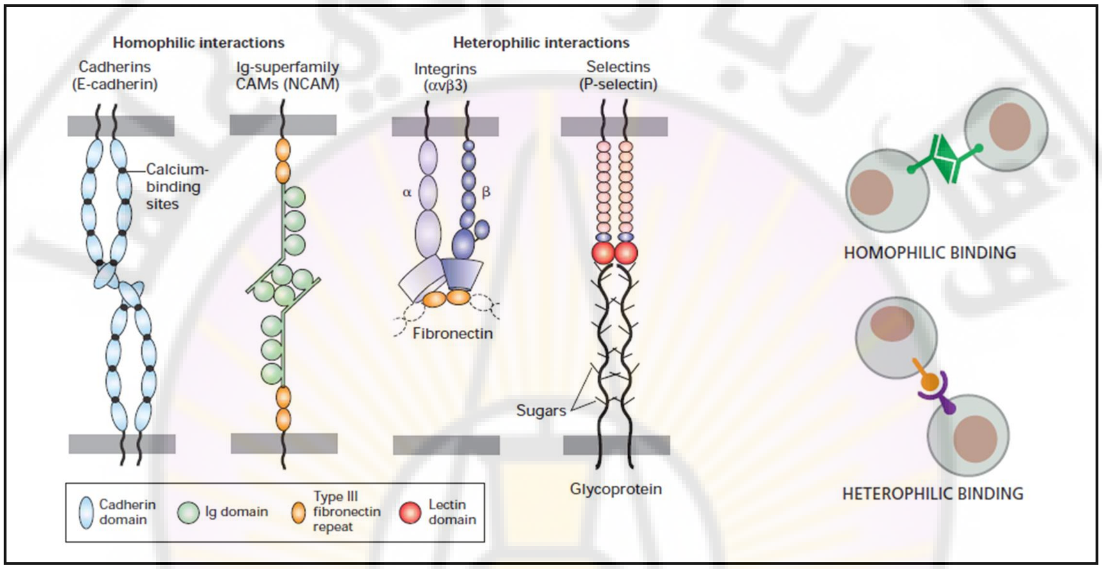
ضمن نسيج محدد المعالم يشكّل فيه المطرس خارج الخلوي المسند الذي يحمل ويدعم تلك الخلايا. ويشار هنا إلى أهمية ارتباط هذه المستقبلات الغشائية وعوامل الالتصاق بالهيكل الخلوي Cytoskeleton وخاصة بألياف الأكتين Actin Filaments والألياف المتوسطة Intermediate Filaments داخل الخلايا، بحيث يتحكّم الالتصاق بين الخلايا وبين المطرس خارج الخلوي بتوجُّهِ وتصرّف الهيكل الخلوي، الذي يسمح للخلايا بأن تشعر وتستجيب للتغيرات تبعاً للخواص الميكانيكية لبيئتها المحيطة كما يتحكّم في شكل الخلايا وبعض وظائفها الإفرازية. ويشير الشكل 7–1 إلى أهمية ارتباط المستقبلات الغشائية بالهيكل الخلوي، الذي يترافق مع تغيّر في شكل الخلايا عند تنبيه تلك المستقبلات.



الشكل 7–1. أهمية ارتباط المستقبلات الغشائية مع الهيكل الخلوي. ونستخدم هنا مجازاً نموذج قبضة الباب. فإن لم تكن القبضة مثبّتة جيداً في الباب فإن شد تلك القبضة سيؤدي إلى انفلاتها دون أي تأثير، بينما إن كانت القبضة مثبتة جيّداً فإن شدّها سيؤدي إلى فتح الباب. كذلك، فإن ارتباط النطاقات داخل الخلوية للمستقبلات الغشائية للخلايا مع الهيكل الخلوي داخلها سيؤدي إلى تغيّر في شكل أو وظيفة الخلايا عند تنبيه تلك المستقبلات.

ويمكن أن تقسم تآثرات جزيئات الالتصاق الغشائية إلى تآثرات متجانسة Homophilic interactions تتواسط الارتباطات فيها بروتينات متطابقة بنيوياً، وتآثرات غيريّة غير متجانسة Heterophilic Interactions تتواسط الارتباطات فيها جزيئات غير متطابقة (الشكل 7–2). وتحصل كل من التآثرات المتجانسة أو الغيرية في الارتباطات بين الخلايا، أي بين جزيئات CAMs، بينما تقتصر الارتباطات بين الخلايا والمطرس خارج الخلوي على الارتباطات المتغايرة نظراً للاختلاف بين المستقبلات الغشائية الخلوية وبروتينات المطرس المرتبطة معها.

كما يمكن أيضاً تصنيف التآثرات بين الخلايا بحسب الغاية منها. فهنالك تآثرات دائمة Permanent Interactions تهدف إلى تشكيل النسج، ومثالها التآثرات بين الخلايا الظهاريةEpithelial Cells، وتآثرات مؤقتة Transient Interactions تهدف إلى ارتباط مؤقت وعابر بين الخلايا يدوم دقائق أو ساعات فقط، ومثاله ارتباط خلايا كريات الدم البيضاء المناعية بعضها مع بعض، والذي يهدف إلى نقل المعلومات بين الخلايا ولا يهدُفُ لتشكيل نسيج.



الشكل 7–2. (الشكل إلى اليمين) يبيّن الفرق بين التآثرات المتجانسة والتآثرات الغيرية بين الخلايا. (الشكل إلى اليسار) يوضّح أمثلة عن الارتباطات المتجانسة، كارتباط بروتينات الكاديرين Cadherins على غشاء الخلية مع الكاديرين على غشاء خلية أخرى وارتباط أحد بروتينات فوق عائلة الغلوبولينات المناعية Ig–superfamily على غشاء الخلية مع نفس البروتين على غشاء خلية أخرى؛ وأمثلة عن الارتباطات الغيرية، كارتباط بروتين الإنتغرين Integrins على غشاء الخلية مع بروتين الفيبرونكتين Fibronectin في المطرس خارج الخلوي وارتباط بروتين السيليكتين Selectin على غشاء الخلايا البطانية مع جزيئات السكّر على غشاء الكريات البيض.

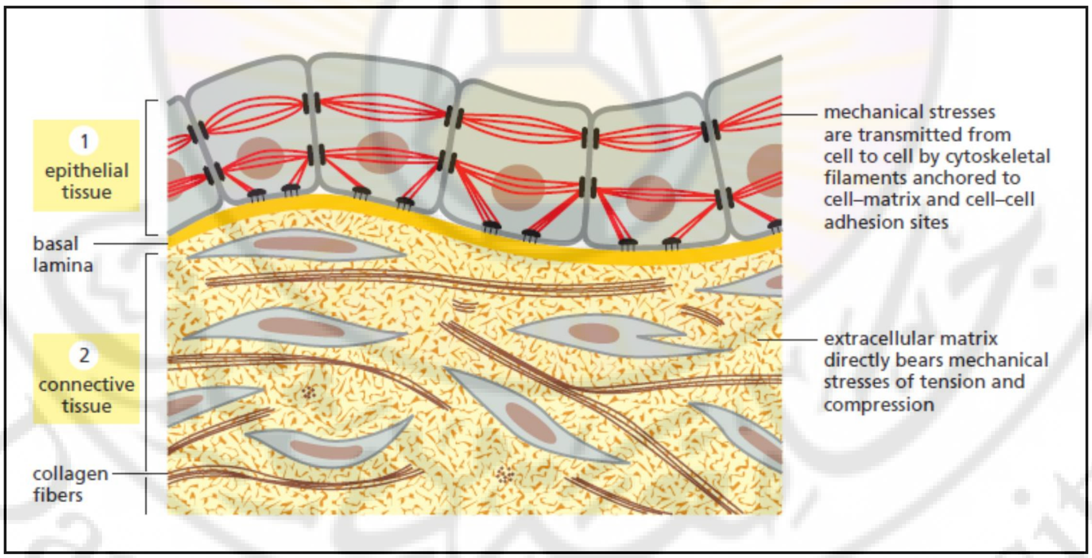
وفي الخلاصة، يكون التصاق الخلايا والمطرس مهمّاً جداً بالنسبة لترتيب ووظيفة وديناميكية البنى متعددة الخلايا. كما يترافق الخلل في هذا الالتصاق مع أمراض عديدة جداً سنورد في متن هذا الفصل بعض الأمثلة عليها لكن بعد أن نخوض في تفاصيل النسج الظهارية والضامّة وبنية المطرس خارج الخلوي.

ثانياً. النسج الظهارية والضامّةEpithelial & Connective Tissues

يحتوي جسم الإنسان إضافةً إلى النسج العصبية والعضلية على نوعين اثنين تجتمع فيهما الخلايا بصورة محكمة هما النسج الظهارية Epithelial Tissues، والنسج الضامّة Connective Tissues. تضمّ النسج

الظهارية معظم أنواع الغدد الإفرازية وخلايا الجلد والخلايا المبطّنة للأمعاء والمبطّنة للأوعية الدموية (أو الخلايا البطانيةEndothelial Cells). وترتبط النسج الظهارية بقوة بعضها ببعض، بينما يتألّف المطرس بشكل رئيسي من طبقتين:إحداهما رقيقة تدعى الطبقة القاعدية Basal Lamina تقع تحت الطبقة الظهارية، والأخرى سميكة تحتوي على خلايا عديدة متوزّعة بين شبكة كثيفة من ألياف المطرس. وضمن الظهارة Epithelium، ترتبط الخلايا بعضها ببعض بشكل مباشر بواسطة مستقبلات غشائية متّصلة بألياف الهيكل الخلوي (الأكتين والألياف المتوسطة)، بحيث ترسل الإشارات إلى داخل الخلايا. كما يرتبط الهيكل الخلوي أيضاً، وبشكلٍ غير مباشر، ببروتينات المطرس خارج الخلوي ممثّلاً ببروتينات الطبقة القاعدية عبر اتصالات خلية – مطرس (الشكل 7-3).

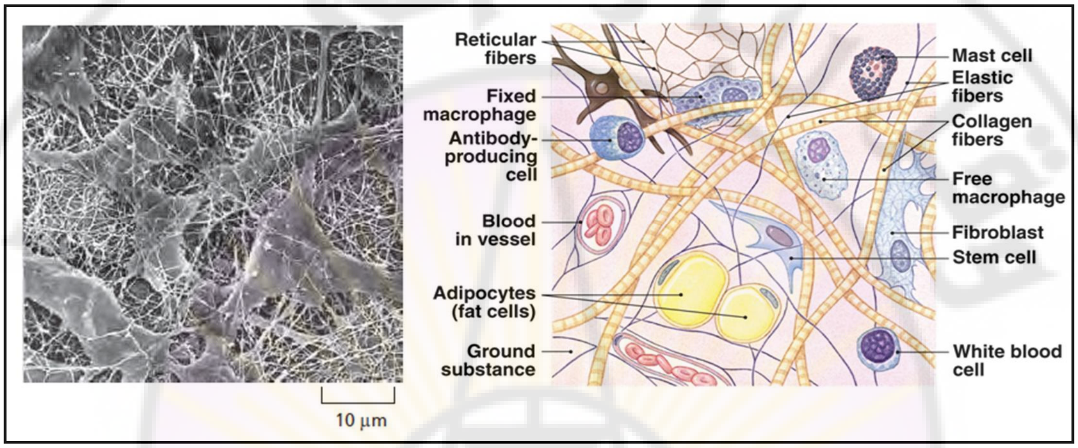
وتنشأ النسج الضامة، مثل العظام والغضاريف، من المطرس خارج الخلوي المنتج من الخلايا المنتشرة في المطرس. ويتحمّل هذا المطرس بذاته، وليس الخلايا، الشدّة الميكانيكية التي يتعرض لها النسيج. وبينما يكون الالتصاق المباشر بين الخلايا نادراً في النسيج الضام، تمتلك الخلايا التصاقات قوية مع بروتينات المطرس، مما يسمح للخلايا بالحركة خلال المطرس والاستجابة للتغيرات في الخصائص الميكانيكية المطبّقة على النسيج الضام (شد أو ضغط).



الشكل 7-3. يبيّن الخلايا في النسيجين الظهاري (1) والضام (2)، إذتبدو الخلايا الظهارية مرتبطةً بعضها مع بعض عبر معقّدات غشائية كثيفة (باللون الأسود) مرتبطة بدورها مع ألياف الهيكل الخلوي (باللون الأحمر)، كما تصل بعض المعقّدات الغشائية الأخرى ألياف الهيكل الخلوي للخلايا مع الطبقة القاعدية (باللون الأصفر) التابعة للمطرس خارج الخلوي. ويظهر أسفل الطبقة القاعدية النسيج الضام المكوّن من خلايا مبعثرة ضمن بروتينات (أهمها الكولاجين) وسكاكر. وتنتقل الشدّة الميكانيكية المطبقة على النسيج من خلية لأخرى عبر ألياف الهيكل الخلوي المرتكزة على مواقع التصاق خلية–خلية أو خلية–مطرس، كما يتحمّل المطرس خارج الخلوي القوّة الميكانيكية من شد أو ضغط.

ثالثاً. بنية المطرس خارج الخلوي (Structure of Extracellular Matrix (ECM

يضم المطرس خارج الخلوي نوعين رئيسين من الألياف، ألياف قاسية صلبة كألياف الكولاجين وألياف أخرى مرنة، إضافةً إلى العديد من أنواع الخلايا كخلايا الأرومات الليفية Fibroblasts وخلايا جذعية وخلايا دسمة Fat Cells وكريات دم بيضاء وخلايا مناعية كاللمفاويات والبلاعم الكبيرة والخلايا البدينة Mast cells (الشكل 7-4).



الشكل 7-4. توزّع الخلايا في المطرس خارج الخلوي. (الشكل إلى اليمين) يبيّن بعض أنواع الخلايا المبعثرة ضمن المطرس خارج الخلايا متوزعة بين ألياف الكولاجين والألياف المرنة وباقي مكوّنات المطرس. (الشكل إلى اليسار) يظهر صورة ملتقطة بالمجهر الإلكتروني الماسح SEM لخلايا أرومات ليفية Fibroblasts موزّعة ضمن ألياف المطرس خارج الخلوي.

والمطرس خارج الخلوي هو عبارة عن شبكة من الجزيئات التي تقع بين خلايا كائن متعدد الخلايا، وهو يُصطَنع من قبل الخلايا نفسها المكوّنة لتلك الشبكة، ويتألف من البروتينات والسكاكر والمعادن والسوائل التي تؤمّن مواقع التصاق للخلايا وتنقل الإشارات فيما بين تلك الخلايا إضافةً إلى تقديم الدعم البنيوي للخلايا وامتصاص الضغط الميكانيكي المطبّق على النسيج. فالمطلوب من المطرس خارج الخلوي أن يؤمّن الصلابة اللازمة لدعم النسج المحيطة وفي الوقت نفسه مرونةً تتناسب مع حركة النسج وتحمّل الضغط الميكانيكي المطبّق عليها.

وتفرز الخلايا المبعثَرة داخل المطرس الجزيئات المكوّنة له، التي تجتمع بعضها مع بعض خارج الخلايا لتكوّن ألياف المطرس وتبني بذلك الخلايا نفسها شبكة الدعم الخاصّة بها والملائمة لوظائفها المختلفة. وتُعيد الخلايا في كثير من الأحيان تشكيل المطرس كلّما اقتضت الضرورة بحيث تعمل على تخريب (تدرّك) بنية المطرس القديم واستبداله ببنى مطرسية جديدة ملائمة.

تصنّف مكوّنات المطرس ضمن صنفين رئيسين، هما:

1. **البروتينات السكرية Glycoproteins**:التي تحوي أليافاً صلبة وأخرى مرنة، ولها عدة أنواع من أهمها: الكولاجين Collagen، والفيبرونيكتين Fibronectin، والألياف المرنة Elastic Fibers، واللامينينات Laminins، والبروتينات المطرسية Matricellular Proteins.
2. **السكاكر البروتينية Proteoglycans**: التي تقوم بعدة وظائف أهمها احتباس الماء ضمن النسيج. وتتألف من تماثر (بلمرة)Polymerization خمسة أنواع رئيسية من السكاكر الثنائية هي الديرماتان سلفات، والهيباران سلفات، والكيراتان سلفات، والكوندرويتين سلفات، والحمض الهيالوروني.

وتختلف البروتينات السكرية عن السكاكر البروتينية في نسبة جزيئات البروتين إلى السكر، التي تكون أكبر في البروتينات السكرية وأصغر في السكاكر البروتينية. وسنذكر فيما يأتي باختصار بنية كل من المكوّنات الرئيسيّة للمطرس.

III– I البروتينات السكرية Glycoproteins

III-I-I الكولاجين Collagen

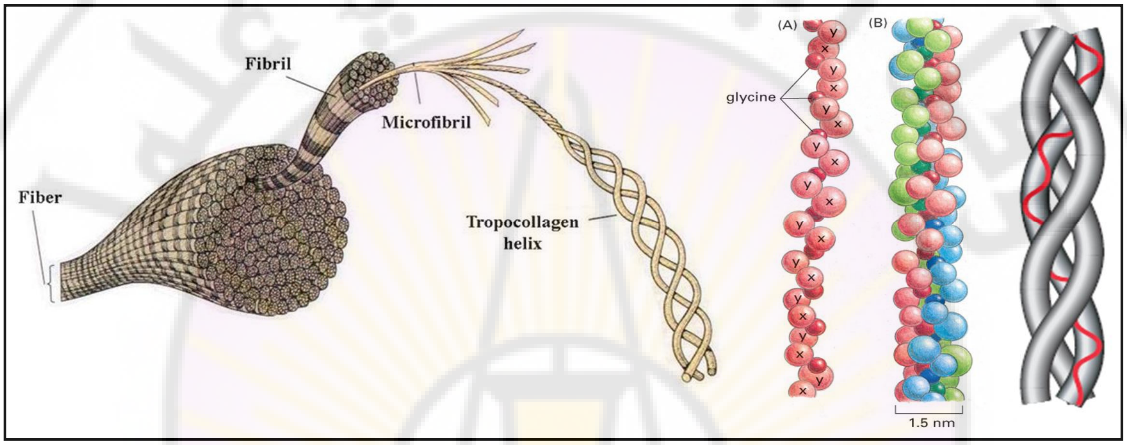
يعرف في الإنسان /27/ نوعاً من بروتينات الكولاجين تختلف أشكالها باختلاف وظائفها. ويمكن أن نميّز شكلين رئيسين للكولاجين، هما:

1. الشكل الليفي Fibrous Form: وتمثّله بروتينات الكولاجين I و II و III و V المشكّلة للألياف الداعمة في المطرس.
2. الشكل الصفائحي Sheet Form: ويمثّله بروتين الكولاجين IV المشكّل للغشاء القاعدي (أو الطبقة القاعدية).

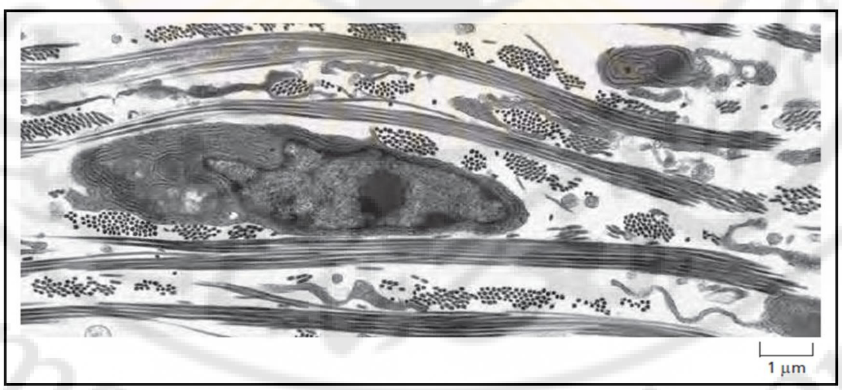
وتُعدُّ بروتينات الكولاجين الليفية أهم البروتينات المطرسية التي تسهم في قوة وصلابة النسيج الضام. كما يختلف تركيب ألياف الكولاجين تبعاً للنسج. فيدخل الكولاجين الليفي Collagen I في تركيب العظام والجلد والغضاريف وقرنية العين وهو يشكّل نحو /90%/ من كامل الكولاجين في الجسم. مع ذلك، تختلف كثافة ألياف الكولاجين ضمن النسيج الضام فتكون أعلى كثافةً في العظام تليها الغضاريف تليها القرنية ومن ثم الجلد.

وعلى المستوى الجزيئي، تتألف أنواع الكولاجين الليفي من ثلاث سلاسل بروتينية متداخلة فيما بينها (الشكل 5-7)، بحيث تعطي الكولاجين بنية متماسكة صلبة تقدّم الدعم البنيوي للخلايا المجاورة لها. وتضم سلسلة عديدة الببتيد الواحدة للكولاجين الليفي تسلسلات متتالية ومتكرّرة من ثلاثة أحماض أمينية هي الغليسين Glycine والبرولين Proline والهيدروكسي برولين Hydroxyproline. وينتج الحمض الأميني

الهيدروكسي برولين بتواسط إنزيم بروليل هيدروكسيلاز Prolyl Hydroxylase الذي يقوم بإضافة جذور الهيدروكسيل على الحمض الأميني البرولين مما يثبّت السلاسل عديدة الببتيد الثلاث للكولاجين عن طريق زيادة الروابط الهيدروجينية فيما بينها. وتجتمع السلاسل الثلاث لتشكّل اللُّييف المِكروي Microfibril، الذي يجتمع بدوره مع لُيَيْفات مِكروية أخرى ليشكّل اللُيَيْفFibril. وأخيراً يجتمع العديد من اللُّيَيْفات لتشكّل ليف الكولاجين Collagen Fiberالقوي والمتماسك. كما تتوضع ألياف الكولاجين بشكل متعامد ومتشابك بعضها مع بعض لتزيد بذلك من قوة النسيج الضام (الشكل 7−6).

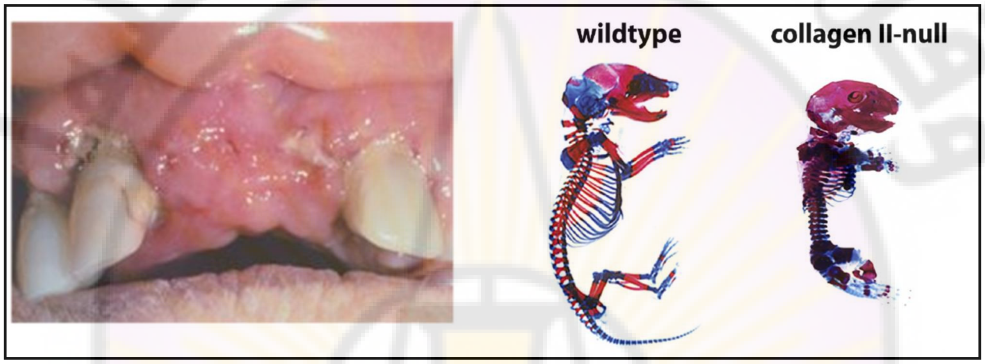


الشكل 7−5. البنية الجزيئية لألياف الكولاجين. (الشكل إلى اليمين) وتظهر فيه السلاسل عديدة الببتيد الثلاث لبروتين الكولاجين كما تظهر التسلسلات المتكرّرة للأحماض الأمينية الغليسين والبرولين X والهيدروكسي برولين Y ضمن السلسلة الببتيدية الواحدة. (الشكل إلى اليسار) ويظهر فيه تجمّع السلاسل الثلاث للكولاجين ضمن اللييف المكروي ومن ثمّ اللييف ومن ثمّ ليف الكولاجين المتماسك.



الشكل 7−6. صورة بالمجهر الإلكتروني تبيّن توضّع ألياف الكولاجين حول خلية أرومة ليفية Fibroblast ضمن نسيج الجلد لجنين الدجاج، إذ تظهر ألياف الكولاجين بصورة عرضية كما تظهر تجمعات كروية صغيرة حول الخلايا تمثّل مقطعاً جبهيّاً لألياف كولاجين متعامدةً مع ألياف الكولاجين العرضية مما يُظهر كثافة تشابك الألياف حول الخلية.

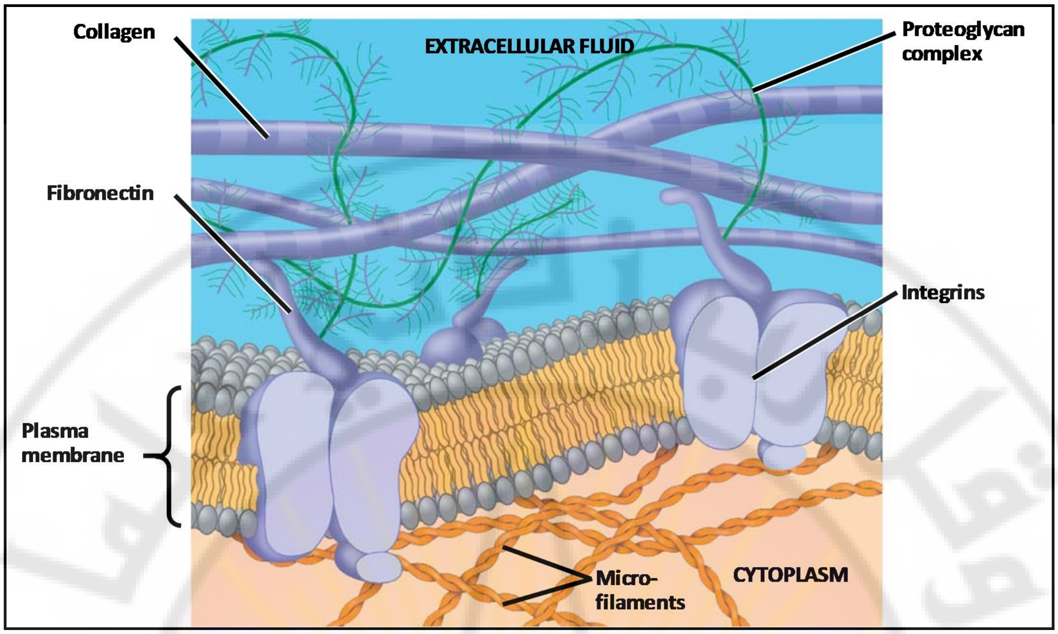
ويؤدّي الخلل في أي من أنواع بروتينات الكولاجين إلى تبدّلات مهمّة جدّاً في تكوين النسج التي يدخل في تركيبها (الشكل 7–7). وعلى سبيل المثال، فإن إلغاء التعبير الجيني لجين الكولاجين II الليفي في نموذج فأري يؤدي إلى تبدلات جذرية في تكون الهيكل العظمي لدى فئران التجارب مترافقاً مع القزامة Dwarfism، كما ينتج داء الاسقربوط Scurvy عن عوز في الفيتامين سي Vit C عند المرضى، وهو أحد العوامل المساعدة لعمل إنزيم البروليل هيدروكسيلاز، الأمر الذي ينجم عنه انخفاض عدد الروابط الهيدروجينية بين السلاسل الثلاث لبروتين الكولاجين مؤدّياً إلى ضعف في تكوين اللثة ونزوفٍ وخلل في توضّع الأسنان.



الشكل 7–7. عواقب الخلل في تكوين ألياف الكولاجين. (الشكل إلى اليمين) نموذج لأحد فئران التجارب التي أزيلت فيها جين الكولاجين الليفي (Collagen II–null)II، ويبدو الهيكل العظمي للفأر مشوّهاً وقصيراً بالمقارنة مع الفأر الطبيعي (Wild Type). (الشكل إلى اليسار) تشوّه اللثة الحاصل في داء الإسقربوط والمؤدي إلى تخلخل وسقوط الأسنان.

III–I–II الفيبرونكتين Fibronectin

يكمن الدور الرئيسي لبروتين الفيبرونكتين في ربط الخلايا مع ألياف الكولاجين المطرسية عبر أداءِ دور الوسيط الرابط بين بروتينات الإنتغرينات الموجودة على سطح الخلايا وبين ألياف الكولاجين في المطرس خارج الخلوي (الشكل 7–8). وهنالك /27/ نوعاً من بروتينات الفيبرونكتين جميعها ذو وظيفة بنيوية. إضافةً لذلك، يقوم الفيبرونكتين بدور مهمّ في استشفاء الجروح Wound Healingإذ يتواسط ارتباط الصفيحات Platelets مع المطرس خارج الخلوي بعد انكشاف المطرس عند الجروح ويسهّل تشكيل الخثرة الدموية.

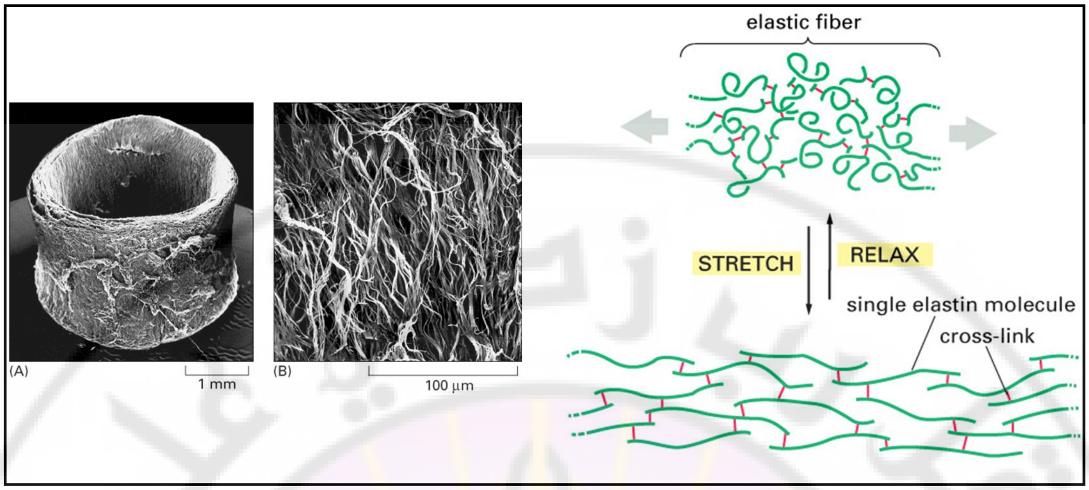


الشكل 7–8. يبيّن دور بروتين الفيبرونكتين في ربط المستقبل الخلوي الغشائي الإنتغرين مع ألياف الكولاجين في المطرس خارج الخلوي. ويلحَظُ ارتباط النطاق داخل الخلوي لبروتين الإنتغرين مع ألياف الأكتين Microfilaments المشكّلة للهيكل الخلوي، كما تظهر في الشكل أيضاً معقّدات السكاكر البروتينية وهي إحدى مكونات المطرس خارج الخلوي.

III–I–III الألياف المرنة Elastic Fibers

بينما تدعم ألياف الكولاجين قوة وصلابة النسج، تقوم بروتينات أخرى مثل بروتين الإيلاستين Elastin بإضفاء بعض المرونة Elasticity للمطرس خارج الخلوي. يمتلك الإيلاستين العديد من المناطق الكارهة للماء Hydrophobic في سلاسله عديدة الببتيد التي يجتمع بعضها مع بعض في حال الاسترخاء وضعف قوى الشدّ الميكانيكي للنسج، بينما يبتعد بعضها عن بعض في حال زيادة قوى الشدّ لتعود وتجتمع ثانيةً بشكل تلقائي بعد زوال تلك القوى (الشكل 7–9). وبذلك، يمكن أن نشبّه عمل ليف الإيلاستين بالنابض الذي يتطاول ويقصُرُ تبعاً لقوى الشدّ المطبّقة عليه.

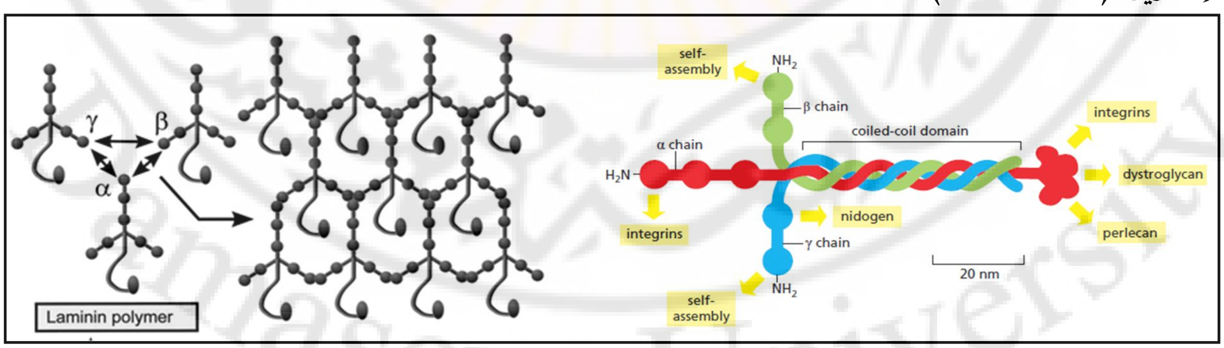
يوجد بروتين الإيلاستين Elastin بوفرة في الجلد وجدران الأوعية الدموية والنسيج الرئوي، فهو يؤدّي دوراً مهمّاً في مرونة النسج الجلدية عند القيام بالحركة، ولا سيّما في النسج التي تغطّي المفاصل. كما تُضفي وفرة ألياف الإيلاستين في جدران الأوعية الدموية، ولا سيّما الشرايين، المرونة اللازمة لجدران الشرايين التي تكون ضرورية لامتصاص الضغط الناجم عن تدفق الدم فيها لتعود وتسترخي عند انتهاء كل نبضة. ويوجد الإيلاستين بوفرة أيضاً في المطرس خارج الخلوي في نسيج الرئة، بحيث يسمح بتمدد وتقلص النسيج عند الشهيق والزفير.



الشكل 7-9. بنية ليف الإيلاستين. (الشكل إلى اليمين) اختلاف بنية الإيلاستين بين حال الاسترخاء في الأعلى وحال الشدّ في الأسفل، ويظهر تباعد السلاسل عديدة الببتيد بعضها عن بعض في حال الشدّ نظراً لتفكك الروابط الكارهة للماء فيمابينها مع بقاء السلاسل مرتبطة بعضها مع بعض بسبب الجسور ثنائية الكبريت. (الشكل إلى اليسار) توزّع ألياف الإيلاستين على جدران الشرايين وتبدو كثافة الألياف التي تعطي المرونة الكافية لتقبض وانبساط الأوعية الدموية.

III-I-IV اللامينينات Laminins

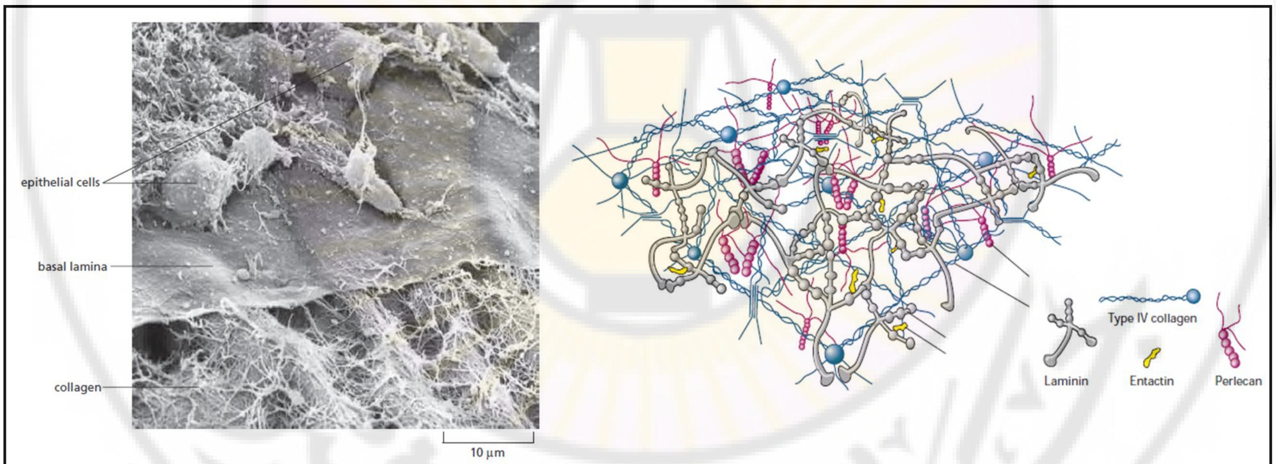
توجد اللامينينات في جميع أنواع النسج لدى الفقاريات ويتمثّل دورها بتزويد الخلايا بالمرتكز الأساس لالتصاق الخلايا كما تقاوم أيضاً قوى الشدّ الميكانيكية المطبّقة على النسج. واللامينين Laminin هو بروتين مثلوث متغاير Heterotrimer يتألف من ثلاث سلاسل ألفا وبيتا وغاما غير متطابقة يلتفّ بعضها على بعض بشدّة ولديها مواقع عديدة جداً لارتباطات بروتينات مطرسية وخلوية كالكولاجين والفيبرونكتين والإنتغرين (الشكل 7-10).



الشكل 7-10. بنية اللامينينات. (الشكل إلى اليمين) يَظهَر فيه المثلوث المتغاير المكوّن لبروتين اللامينين مع المواقع الرابطة لبعض البروتينات المطرسية والخلوية إضافةً إلى مواقع التجمّع الذاتي Self Assembly لبروتينات اللامينين بعضها مع بعض. (الشكل إلى اليسار) تجمّع بروتينات اللامينين وتشكيل البنية الصفائحيّة عبر التآثرات بين رؤوس السلاسل ألفا وبيتا وغاما بينما ترتبط نهايات السلاسل الببتيدية لبروتينات اللامينين مع الإنتغرينات وبروتينات عديدة أخرى.

من جهةٍ أخرى، ترتبط بروتينات اللامينين أيضاً بعضها مع بعض لتشارك مع الكولاجين /IV/ في بنية صفائحية هي أساس الغشاء القاعدي Basal Membrane الذي تستند إليه الخلايا. ويتألف الغشاء القاعدي من الطبقة القاعدية Basal Lamina المرتبطة بألياف الكولاجين، بحيث يتكوّن الغشاء القاعدي من أربعة عناصر أساسية هي: صفيحة الكولاجين /IV/، بروتينات اللامينينات، إضافةً إلى سكاكر بروتينية وبروتينات أخرى تختلف باختلاف النسيج الضام (الشكل 7-11).

يقوم الغشاء القاعدي بدور بنيوي أساسيّ في دعم الخلايا الظهارية والبطانية والعضلية، كما يشكّل حاجزاً نفوذاً للكثير من الجزيئات في طريقها إلى الخلايا. وبسبب مواقع الارتباط العديدة جدّاً التي تملكها مكوّنات الغشاء القاعدي، فإنّ هذا الغشاء يعدّ مخزناً لكثيرٍ من الجزيئات المنحلة التي تكون جاهزة ومتوفرة عند الحاجة إليها. وعلى سبيل المثال، في الجروح العميقة، تزول طبقة الخلايا الظهارية وينكشف المطرس خارج الخلوي والغشاء القاعدي فيتحرّر العديد من العوامل المحرّضة لنمو وتمايز الخلايا اللازمة لترميم النسيج المتأذي.



الشكل 7-11. بنية الغشاء القاعدي. (الشكل إلى اليمين) ويُظهر البنية الصفائحية المكوّنة من ارتباط الكولاجين /IV/ واللامينين وأحد السكاكر البروتينية البيركلان Perclan وأحد البروتينات الرابطة Enactin بين الكولاجين واللامينين. (الشكل إلى اليسار) ويظهُر صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح SEM لخلايا ظهارية مستندة إلى الطبقة القاعدية التي تبدو كصفيحة قماشيّة تفصل بين الخلايا وألياف الكولاجين المكوّنة للمطرس خارج الخلوي.

III-I-V البروتينات المطرسية Matricellular Proteins

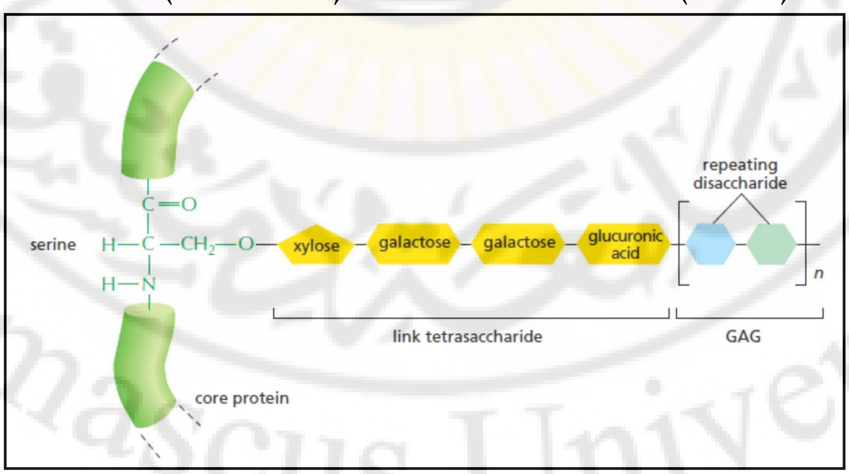
لا يقوم كثير من البروتينات المطرسية بدور بنيوي Structural مباشر، إنما تؤدّي هذه البروتينات دوراً وظيفياً Functional مهمّاً تتحكّم من خلاله بالتآثرات بين الخلايا والمطرس عن طريق ارتباطها بالمستقبلات الخلوية الغشائية وتحريضها لنمو وتمايز الخلايا وتفعيلها لبعض الشارات الخلوية Cellular Signals.

ويبدو تأثير هذه البروتينات واضحاً خلال تطور الجنين واستشفاء الجروح Wound Healing وفي النسج التي لديها نسبة كبيرة من مكونات المطرس خارج الخلوي مثل الغضاريف والعظام. ونذكر من بين هذه البروتينات:

1. تيناسين سي Tenascin C: ويتآثر (يرتبط) مع الفيبرونكتين، ويحرّض تمايز الخلايا العظمية.
2. سبارك SPARC: ويتآثر مع الكولاجين، ويحرّض تمايز الخلايا العظمية.
3. الأستيوبونتين (OPN) Osteopontin: ويتآثر مع الكولاجين والفيبرونيكتين، ويحرّض تمايز الخلايا العظمية ويعزّز وظائفها.
4. الثرومبوسبودين 1 (TSP 1) Thrombospodin 1: يتآثر مع الفيبرونكتين والكولاجين، ويعزّز وظيفة الخلايا العظمية.
5. الثرومبوسبودين 2 (TSP 2) Thrombospodin 2: يتآثر مع الكولاجين، ويثبّط تكاثر الخلايا الجذعية ويحرّض تمايزها إلى خلايا عظمية.

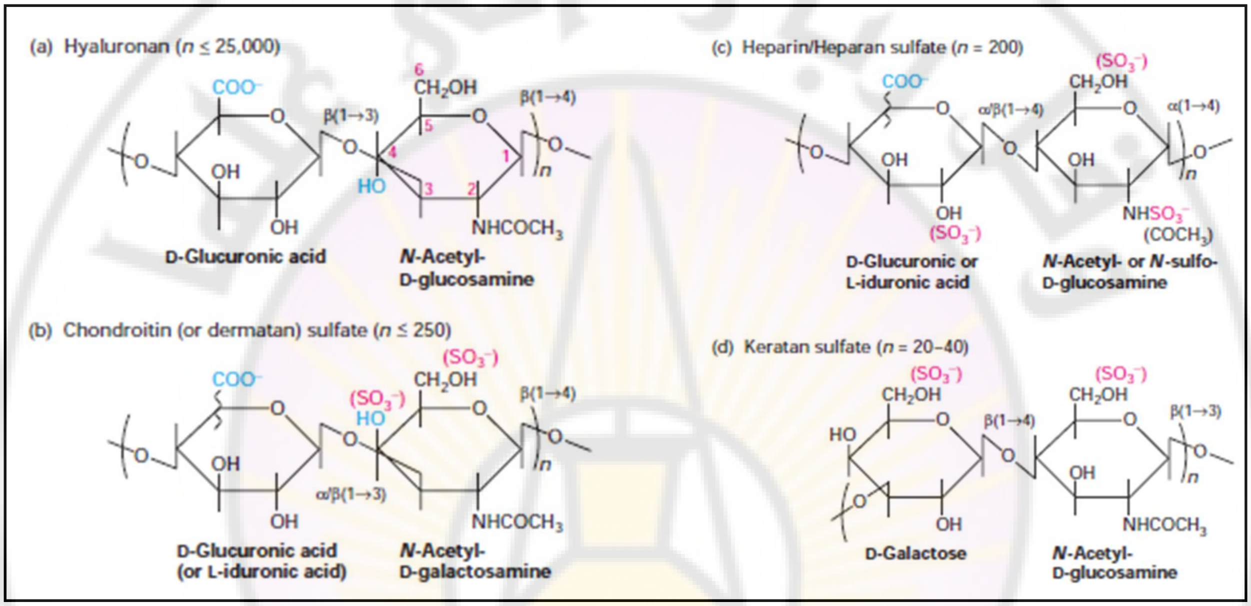
III–II السكاكر البروتينية Proteoglycans

تكمن الوظيفة الرئيسية للسكاكر البروتينية في جذب واحتباس الماء بحيث تشكّل بيئةً غنيةً بالماء حول الخلايا، وتقدّم بنية شبيهة بالهلام تعمل كالوسادة في امتصاص الضغط الميكانيكي المطبّق على النسج. وتتألف السكاكر البروتينية من نواة بروتينية ترتبط بها سلاسل عديدة جداً من السكاكر الثنائية، التي تدعى بالغليكوز أمينوغليكان (GAGs) Glycosaminoglycans (الشكل 7–12).



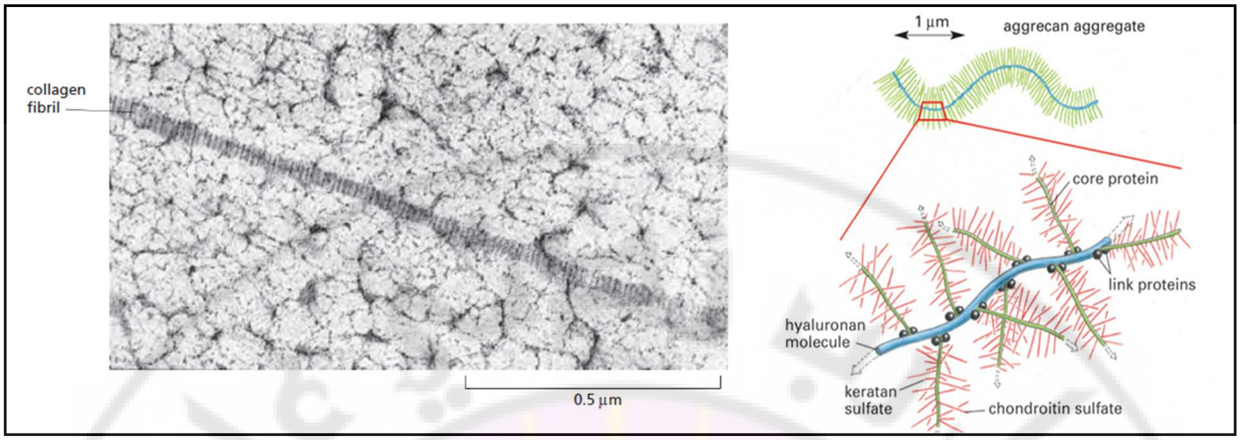
الشكل 7–12. يُظهر بنية السكاكر البروتينية المؤلفة من نواة بروتينية تربطها أربعة سكاكر إلى متماثرات Polymers متكرّرة، ممثّلة بالعدد n، من السكاكر الثنائية المنتمية إلى إحدى المجموعات الخمس للغلوكوز أمينوغليكان GAG.

تختلف أنواع السكاكر البروتينية المكوّنة للمطرس خارج الخلوي بين النسج الضامة في الجسم، وتتباين أنواع الـ GAGs المتكرّرة بحسب وظيفة النسيج الحاوي عليها. ويمكن تمييز خمسة أنواع للـ GAGs تنتمي إلى خمسة أنواع من السكاكر البروتينية هي: الهيالورونان Hyaluronan (أو الحمض الهيالوروني)، والهيباران سلفات Heparan Sulfate، والكوندرويتين سلفات Chondroitin Sulfate، والديرماتان سلفات Dermatan Sulfate، والكيراتان سلفات Keratan Sulfate (الشكل 7–13).



الشكل 7–13. الأنواع الخمسة للـ GAGs. يُلحَظ أن تكرار جزيء الـ GAGs في السكر البروتيني الهيالورونيان (a) قد يصل إلى 25,000 مرة، ويصل في كل من الكوندرويتين سلفات والدرماتان سلفات (b) إلى 250 تكراراً، بينما يقتصر السكر البروتيني الكيراتان سلفات (d) على 20 إلى 40 تكراراً فقط!

وتُعدُّ معظم السكاكر البروتينية جزيئات عملاقة، إذ يصل الوزن الجزيئي لأحد السكاكر البروتينية، ويدعى الأغريكان Aggrecan، إلى ما يقارب 3 ملايين دالتون مع وجود أكثر من /100/ سلسلة من الـ GAGs المتكرّرة آلاف المرات (الشكل 7–14).



الشكل 7-14. بنية السكاكر البروتينية. (الشكل إلى اليمين) يُظهر تشعّب جزيء الأغريكان، إذ يكوّن مركّب الهيالورونان (باللون الأزرق) النواة التي ترتكز عليها البروتينات التي ترتبط بدورها بسلاسل الـ GAGs لتعطي شكلاً يشبه الفرشاة يقوم بحجز الكائنات الدقيقة ومنعها من اختراق المطرس خارج الخلوي إلى النسج المحيطة. (الشكل إلى اليسار) صورة بالمجهر الإلكتروني تبيّن شبكة السكاكر البروتينية المحيطة بألياف الكولاجين في المطرس، وتبدو فيها الأجزاء البروتينية للسكاكر البروتينية في المناطق الداكنة بينما تقع الأجزاء السكرية حولها.

وتقوم السكاكر البروتينية عموماً بأربع وظائف مهمة:

1. تدعم البنية الصلبة نسبياً لهذه الجزيئات ارتكاز الخلايا على المطرس.
2. تساعد السكاكر البروتينية خلايا المناعة عبر احتجازها للكائنات الدقيقة، إذ تشكّل التشعبات السكرية العديدة جداً حاجزاً يحول دون مرور الكائنات الدقيقة عبر النسيج خارج الخلوي إلى النسج المحيطة إثر انكشاف طبقة الخلايا الظهارية.
3. تكون شحنة السكاكر البروتينية سالبة، بسبب الشحنة السالبة لـ GAGs، مما يجذب الأيّونات الموجبة، ومن أهمها الصوديوم الذي يحتبس معه كمية كبيرة من جزيئات الماء. وهكذا، تسهم السكاكر البروتينية في احتباس الماء ضمن النسيج خارج الخلوي بشكل هلامة مما يسهّل حركة الجزيئات عبر الهلامة إلى الخلايا، ويقوم في نفس الوقت بامتصاص الصدمات الميكانيكية التي قد تتعرض لها النسج خلال القيام بوظائفها الحيوية.
4. ترتبط السكاكر البروتينية ببروتينات أخرى، ولا سيّما عوامل النمو Growth Factors، مما يزيد من تراكيز تلك العوامل في المطرس خارج الخلوي، ويجعلها متوفرة عند الحاجة لها لتحريض انقسام الخلايا وترميم النسج بعد الأذيات.

III-III تأثير البروتيازات Protease Effects

تقوم الخلايا بشكل روتيني بتخريب وإعادة بناء المطرس خارج الخلوي حسبما تقتضيه وظائفها والمراحل التطورية للنسيج، وذلك عبر إفرازها لبعض إنزيمات البروتيازات التي تقوم بهضم البروتينات المكوّنة للمطرس ومن ثم بناء مطرس جديد. من جهةٍ أخرى، تفرز الخلايا مثبطات لهذه البروتيازات لتحمي نفسها من التحطيم غير الضروري للمطرس ولمستقبلاتها الغشائية.

من أهم هذه البروتيازات مجموعتان اثنتان:

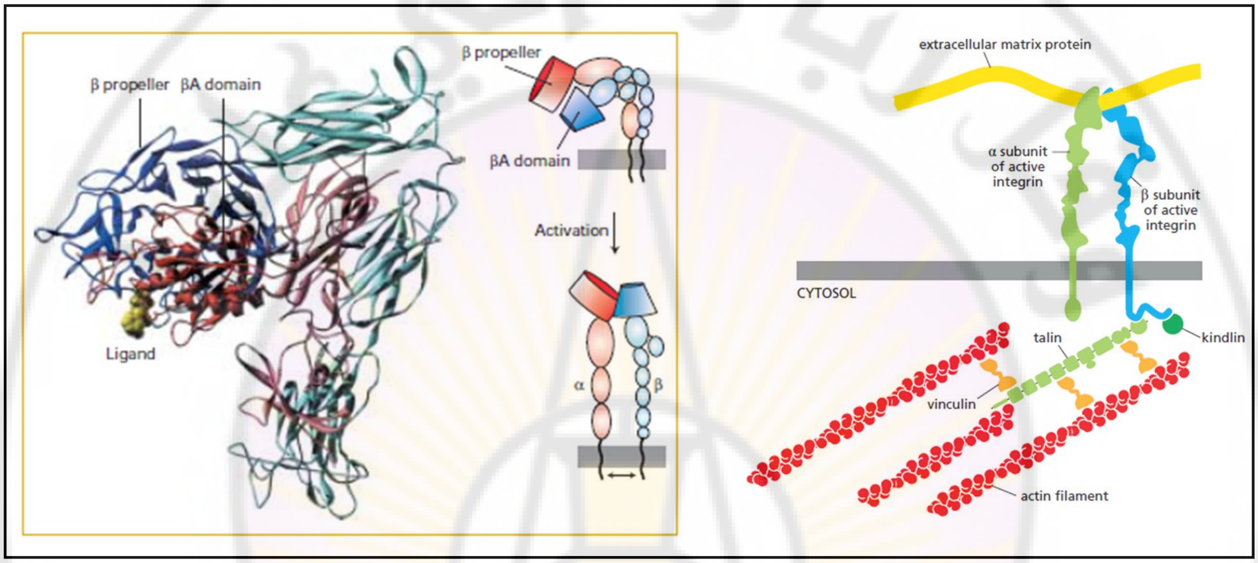
1. البروتيازات المعدنية المطرسية Matrix Metalloproteinases (MMPs): لها القدرة على تحطيم جميع المكونات البروتينية للمطرس. وتؤدي الطفرات في بروتيازات MMPs إلى العديد من الشذوذات الهيكلية لدى الإنسان مما يعكس أهمية هذه البروتيازات في تحطيم وإعادة تشكيل المطرس خارج الخلوي خلال تطور الجنين.
2. بروتيازات ADAMs: تقوم بتحطيم العديد من البروتينات، ومن ضمنها الإنتغرينات المتوضعة على سطح الخلايا. وبالنظر إلى الدور الهام للإنتغرينات في التصاق الخلايا بمكونات المطرس خارج الخلوي، فإنّ عمل بروتيازات ADAMs يؤدي إلى تأثيرات مهمّةفي التصاق الخلايا وهجرتها عبر المطرس وتفعيل شاراتها الخلوية.

والجدير بالذكر أن تحول الخلايا الظهارية أو الخلايا الأخرى المتبعثرة في المطرس إلى خلايا سرطانية يترافق مع زيادة في إفراز الخلايا للبروتيازات المحطّمة لبروتينات المطرس مما يسهّل من حركة الخلايا السرطانية وهجرتها إلى نسج أخرى. ولذلك، تهدف العديد من الأبحاث إلى تطوير مثبّطات نوعية لهذه البروتيازات من أجل الحدّ من هجرة الخلايا السرطانية إلى النسج المحيطة، أو ما يدعى بالنقائل Metastasis (انظر الفصل التاسع).

IV-III المستقبلات الخلوية لبروتينات المطرس: الإنتغرينات Integrins

الإنتغرينات هي من أهم البروتينات الغشائية الخلوية التي تتواسط تآثر الخلايا مع المطرس وأكثرها وفرةً. تتألف مستقبلات الإنتغرينات من مستقبل مثنوي متغاير Heterodimer إذ إنها تحتوي سلسلتين بروتينيّتين هما السلسلة ألفا والسلسلة بيتا تشكّل كلتاهما مستقبل الإنتغرين (الشكل 7-15). يرتبط الجزء خارج الخلوي ببروتينات المطرس مثل بروتين الفيبرونيكتين بينما يرتبط الجزء داخل الخلايا بهيكل الخلايا Cytoskeleton والبروتينات التي تتواسط تنبيغ الإشارة الخلوية Signal Transduction. لذلك، فإن

للإنتغرينات دوراً مهمّاً في التصاق الخلايا إضافةً إلى تنبيه الخلايا استجابةً للتغيرات في المطرس خارج الخلوي. هنالك تنوعات عديدة لبروتينات الإنتغرينات تعكس التنوعات في شكل ونوع السلسلتين ألفا وبيتا المشكّلتين لمستقبل الإنتغرين. ويتراوح مستقبل الإنتغرين بين الشكل المنتصب (الفعّال Active) والشكل المنحني (غير الفعّال Inactive)، بحيث يمكن للخلايا الانتقال بين الشكلين المنتصب والمنحني تبعاً لرغبتها في الالتصاق أو عدم الالتصاق بالمطرس المحيط بها.



الشكل 7-15. بنية الإنتغرين الغشائي. (الشكل إلى اليمين) ويُظهر السلسلتين ألفا وبيتا لمستقبل الإنتغرين مرتبطتين مع أحد بروتينات المطرس خارج الخلية، وفي نفس الوقت يرتبط المجال داخل الخلوي Intracellular Domain لكل من السلسلتين مع عدد من البروتينات الخلوية التي تربطهما بألياف الأكتين. (الشكل إلى اليسار) يُظهر البنية الثالثية لمستقبل الإنتغرين إضافةً إلى الشكل المنحني وغير الفعّال لمستقبل الإنتغرين الذي يكون غير قادر على الارتباط ببروتينات المطرس حتى يتم تفعيله كيميائياً بحيث يتحول إلى الشكل المنتصب القادر على الارتباط مع المطرس.

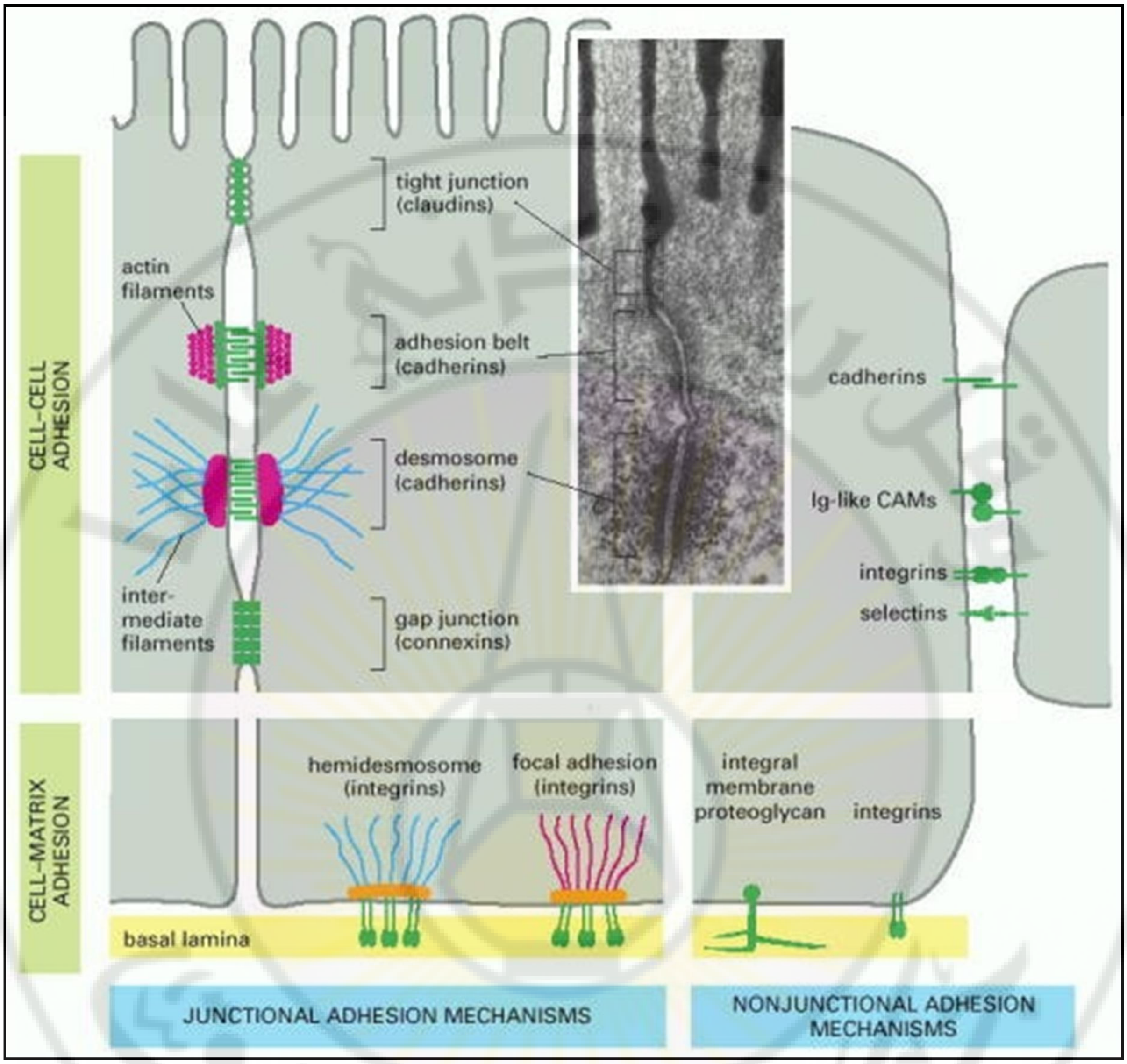
رابعاً. عوامل الالتصاق بين الخلايا Cell-Cell Adhesion Molecules وبين الخلايا والمطرس Cell-Matrix Adhesion Molecules

تتواسط بعض المستقبلات الخلوية الغشائية، وتدعى بجزيئات الالتصاق المَوْصلي Junctional Adhesion Molecules أو (JAMs) الالتصاق بين الخلايا وبين الخلايا وبين المطرس، بحيث تشكّل هذه المستقبلات معقّدات كبيرة تدعى بمعقّدات الالتصاق المَوْصلي Junctional Adhesion Complexes، تتواسط تثبيت الخلايا والمطرس لإعطاء البنية النسيجية، ولا سيّما أنّ هذا النوع من الالتصاق مرتبط بشكل وثيق بالهياكل الخلوية التي تزيد من تماسك خلايا النسيج فيما بينها. وتكون معقّدات JAMsعلى هيئتين اثنتين (الشكل 7-16):

1. موصلات بين الخلايا والمطرس Cell–Matrix Junctions: وهي عبارة عن معقّدات من المستقبلات التي تصل المطرس بالسطح الخارجي للخلايا وأيضاً بهيكل الخلية Cytoskeleton.
2. موصلات خلايا-خلايا Cell–Cell Junctions: وهي معقّدات من المستقبلات التي تسمح بالتصاق ثابت بين تلك الخلايا، ومثالها معقّدات الالتصاق بين الخلايا الظهارية لتشكيل النسيج الظهاري Epithelial Tissue.

من جهةٍ أخرى، تقوم بعض مستقبلات الالتصاق غير الموصلية Non–Junctional Adhesion Receptors بدعم الالتصاق غير المصحوب بمعقّدات الالتصاق، وبحيث يكون التآثر بين الخلايا ضعيفاً وقصير الأمد ومؤقّتاً في معظم الأحيان ولا يهدف إلى تشكيل النسج.

والجدير بالذكر أن الفارق بين الالتصاق المَوصلي Junctional Adhesion والالتصاق غير الموصلي Non–Junctional Adhesionلا يكمن بالضرورة في اختلاف نوع البروتينات المتواسِطَة للالتصاق، وإنما غالباً بعدد جزيئات البروتين المشكّلة لنقطة الالتصاق. فعلى سبيل المثال، نجد أن بروتينات الكاديرين Cadherins تتواسط كلا النوعين من الالتصاق الموصلي وغير الموصلي، إلّا أنّ عدد جزيئات الكاديرين التي تشارك في تكوين المعقّد الموصلي كبير جداً قد يصل إلى المئات وربما الآلاف، بينما يكون عددها قليلاً في الالتصاق غير الموصلي.



الشكل 7–16. آليات الالتصاق الموصلي وغير الموصلي. وتظهر في القسم اليساري للشكل عدة أنواع للالتصاق المَوصلي بين الخلايا وبين الخلايا والطبقة القاعدية عبر معقّدات بروتينية ترتبط بمعظمها مع الهيكل الخلوي في الخلايا، بينما يبدو الالتصاق غير الموصلي مقتصراً على الارتباط بعدد قليل من جزيئات الالتصاق بين الخلايا أو بين الخلايا والغشاء القاعدي.

IV–I الالتصاق الموصلي

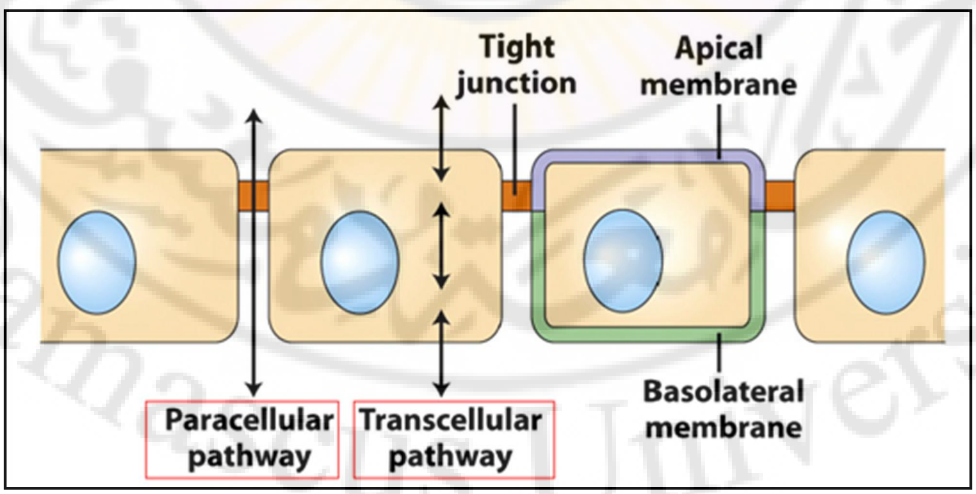
يمكن تعريف معقّد الالتصاق الموصلي بأنه بنية واضحة يمكن تمييزها بالمجهر الإلكتروني بين الخلايا، أو بين الخلايا والمطرس، بشكل معقّدات كبيرة بين غشاءَي الخليتين المتجاورتين أو بين الخلية والغشاء القاعدي للمطرس. وتضمّ المعقّدات الموصلية أربعة أنواع هي: المَوْصِلات المحكمة Tight Junctions، ومَوْصلات

الالتصاق Adherence Junction، والديسموزومات Desmosomes ونصف الديسموزومات Hemidesmosomes، وأخيراً، مَوْصلات الفضوة Gap Junctions.

IV-I-I: المَوْصِلات المحكمة Tight Junctions

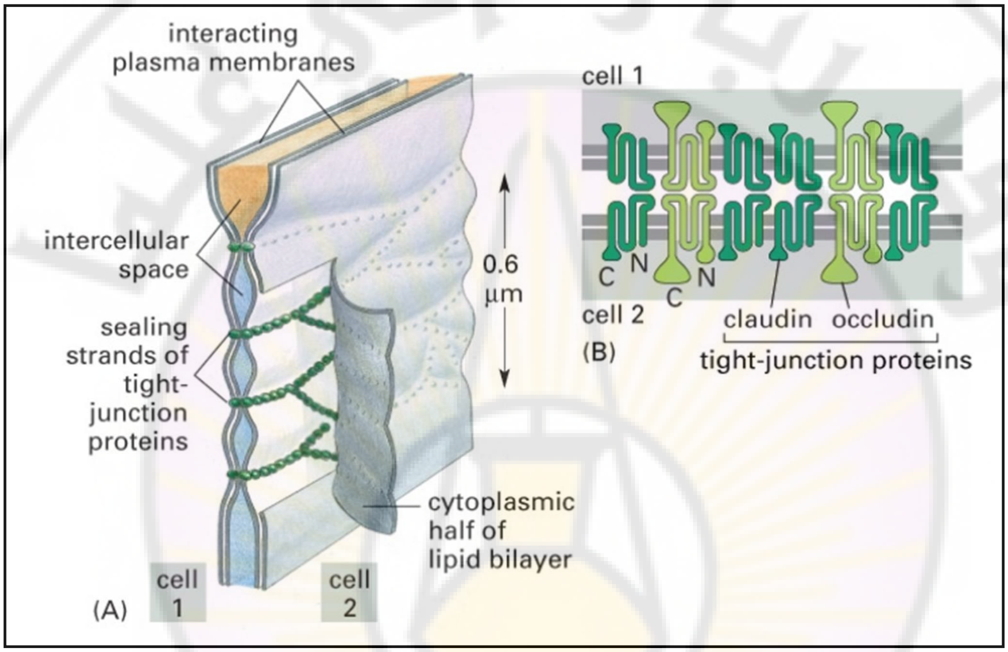
توجد هذه المَوْصِلات بين الخلايا الظهارية، وتسمح بعبور انتقائي جداً لجزيئات صغيرة الوزن الجزيئي عبر الفراغ بين الخليتين المتجاورتين، إذ إنّ المسافة بين جداري الخليتين عند المَوْصِلات المحكمة يتراوح بين /4-40/ أنغستروماً فقط. وعلى سبيل المثال، تسمح هذه المَوْصِلات في الخلايا الظهارية للنبيبات الكلوية بمرور (إعادة امتصاص) أيّونات المغنزيوم والفوسفات والصوديوم من سائل البول إلى الدم بينما تمنع جميع الفضلات الأخرى من العودة إلى الدم بحيث يكون مصيرها الإطراح البولي، وهي بذلك تنقذ الأيّونات الحيوية من الإطراح وتعيدها إلى الدم.

من جهةٍ أخرى، تقوم المَوْصِلات المحكمة بمنع مرور البروتينات من الغشاء القمّي Apical Membrane للخلايا الظهارية إلى الغشاء القاعدي الوحشي Basolateral Membrane لها، وبالعكس (الشكل 7-17). وتقتصر وظيفة البروتينات في الغشاء القمّي للخلايا الظهارية على التآثر مع محيطها (الذي قد يكون كريات الدم البيضاء بالنسبة للخلايا البطانية مثلاً)، بينما تتآثر البروتينات في الغشاء القاعدي الوحشي للخلايا الظهارية مع بروتينات المطرس خارج الخلوي. وهكذا، فمن غير المجدي أن تتوزع بروتينات الغشاءين القمّي والقاعدي الوحشي في غير الأماكن التي تقوم فيها بوظائفها، وهو الأمر الذي تضمنه المَوْصِلات المحكمة بمنعها لمرور وتبادل البروتينات بين الغشاءين.



الشكل 7-17: دور المَوْصِلات المحكمة في استقطاب الغشاء السيتوبلازمي للخلية وتقسيمه إلى جزأين: الغشاء القمّي Apical(باللون الأرجواني) والغشاء القاعدي الوحشي Basolateral (باللون الأخضر).

ومن أهم البروتينات المشكّلة لمعقّدات المَوْصِلات المحكمة: الكلاودين Claudin، والأوكلودين Occludin، وجزيئات الالتصاق الموصلي (JAM) Junctional Adhesion Molecules، إذ يشكّل الكلاودين البروتين الأساسي وتجتمع المجالات خارج الخلوية Extracellular Domains للكلاودين على شكل عرى Loops تكوّن القنوات التي تمر بينها الأيّونات صغيرة الحجم، بينما يساعد الأكلودين وبروتينات JAMs بملء الفراغات بين بروتينات الكلاودين (الشكل 7–18).

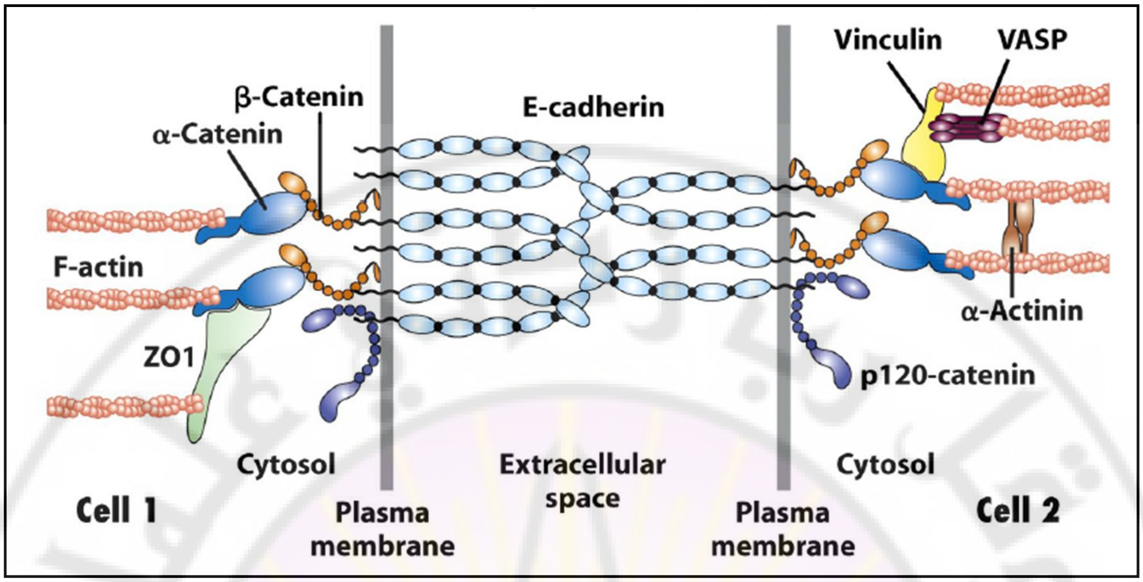


الشكل 7–18. بنية المعقّد الموصلي المحكم. (الشكل إلى اليمين) يُظهر توزّع بروتينات الكلاودين والأوكلودين الغشائية بين غشاءي الخليتين الجارتين. (الشكل إلى اليسار) ويظهر بنية بروتينات الكلاودين المتوضعة على غشاءي الخليتين المتجاورتين إذ تغلق هذه البروتينات الممر بين الخليتين بشكل شبه كامل.

IV–I–II: مَوْصِلات الالتصاق Adherence Junctions

تربط مَوصِلات الالتصاق الخلايا المتجاورة عبر تآثرات متجانسة لبروتينات الكاديرين Cadherin المعتمدة على الكالسيوم. وتقوم بروتينات داخل خلوية، وأهمها ألفا وبيتا كاتينين Catenin المجالات داخل الخلوية للكاديرينات بخيوط الأكتين المشكّلة للهيكل الخلوي. وتتحكّم الخلايا بقوة الارتباط بعضها مع بعض عبر تغيير عدد بروتينات الكاديرين الغشائية المتجمّعة على سطوحها (الشكل 7–19).

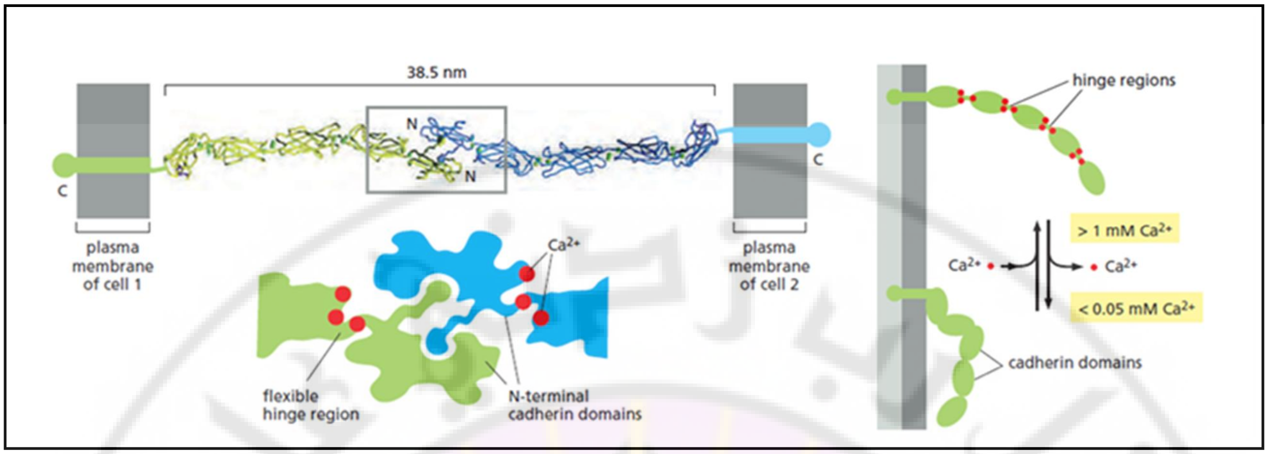
والجدير بالذكر أن كثيراً من الخلايا السرطانية تخفض التعبير الجيني لبروتينات الكاديرين أو الكاتينين، وفي كلتا الحالتين يضعف ارتباط الخلية السرطانية مع الخلايا المجاورة لها وتسهل هجرتها إلى نسج أخرى!



الشكل 7–19. (الشكل إلى اليمين) يُظهر بنية موصلات الالتصاق التي تتواسطها التآثرات المتجانسة Homophilic Interactions لبروتينات الكاديرين مع إيضاح دور بروتينات الكاتينين ألفا وبيتا في ربط المجالات داخل الخلوية لبروتينات الكاديرين مع ألياف الأكتين التي تبدو باللون الزهري.

الكاديرينات Cadherins

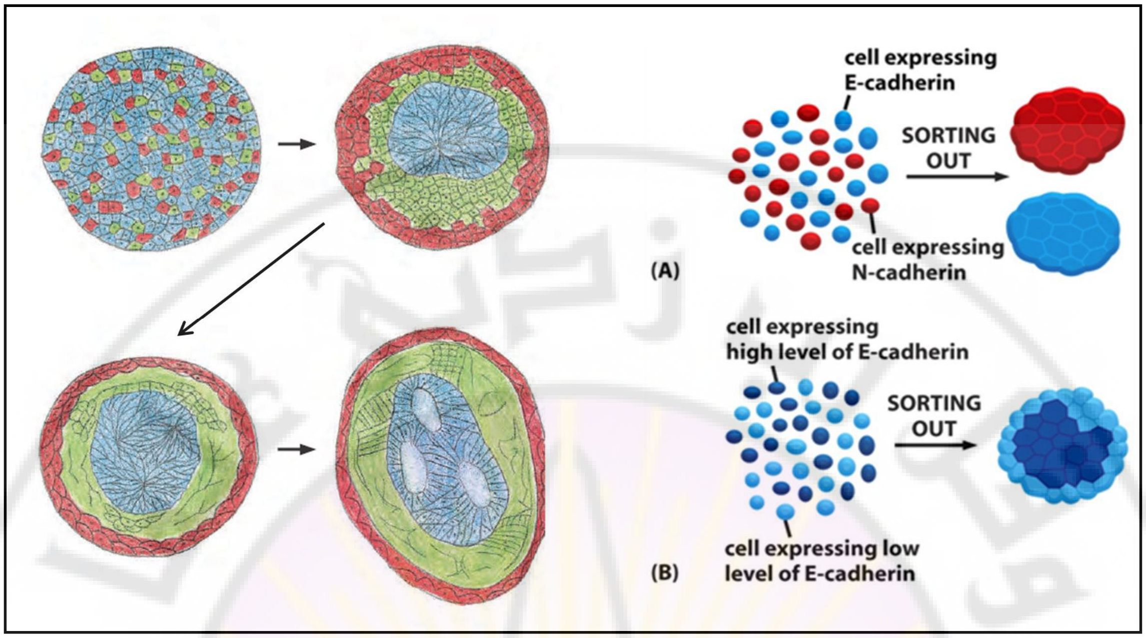
تضم عائلة الكاديرينات أكثر من /100/ فرعٍ من البروتينات المختلفة، وهي جميعها معتمدة على الكالسيوم، ومن هنا جاء الاسم Ca الكالسيوم و adherin من الالتصاق، إذ يؤمّن ارتباط الكالسيوم الشكل المنتصب لبروتين الكاديرين بحيث يتمكّن من الارتباط مع جزيء الكاديرين في الخلية المقابلة، بينما يكون الكاديرين في وجود تراكيز ضعيفة من الكالسيوم (أقل من 50 ميكرو مول/لتر) بالشكل المنحني على الغشاء وغير الفعّال (الشكل 7–20). أكثر الكاديرينات وفرة على سطح الخلايا هي E–Cadherin الذي يعبر عنه على سطح الخلايا الظهارية Epithelial، و N–Cadherin في الخلايا العصبية Neurons، و P–Cadherin في خلايا المشيمة Placenta، و VE–Cadherin في الخلايا البطانية الوعائية Vascular Endothelia.



الشكل 7–20. التآثر المتجانس لبروتين الكاديرين. (الشكل إلى اليمين) ويُظهر تأثّر فعالية الكاديرين بتراكيز الكالسيوم إذ يكون منتصباً بوجود تراكيز أعلى من /1/ ميللي مول/لتر ومنحنياً على الغشاء وغير فعال بوجود تراكيز أقل من /50/ ميكرو مول/لتر من أيّونات الكالسيوم. (الشكل إلى اليسار) التآثر المتجانس لجزيئتي كاديرين بين خليتين متجاورتين مشكّلين فراغاً يصل إلى نحو /40/ نانومتر.

التآثرات المتجانسة لبروتينات الكاديرين

تقوم الكاديرينات حصراً بالتآثرات المتجانسة Homophilic Interactions فيما بينها، أي إنّE–cadherin لا يرتبط إلا مع E–Cadherin، وهكذا. وعند بعثرة خلايا تعبّر على سطحها عن بروتين E–Cadherin مع خلايا أخرى تعبّر عن N–Cadherin فإن كلّاً من نوعي الخلايا يجتمع ليشكل نسيجاً فقط مع الخلايا التي تعبّر عن نفس النوع من الكاديرينات، وبحيث تنفصل جمهرتا الخلايا بعضهما عن بعض (الشكل 7–21). إضافةً لذلك، فإذا اختلطت خلايا تعبّر كمياً بصورة أكبر عن بروتين E–Cadherin من خلايا أخرى، تجتمع الخلايا التي تعبّر عن البروتين بشكل مرتفع بعضها مع بعض في المركز بينما تحيط بها الخلايا التي تعبّر عن الكاديرين نفسه إنما بشكل منخفض. إن لهذا المبدأ تطبيقات جد مهمة في تطور الخلايا الجنينية التي تتمايز ويجتمع بعضها مع بعض اعتماداً على ما تعبّر عنه من بروتينات الالتصاق السطحية لتكوّن لاحقاً نسجاً مختلفة (الشكل 7–21).



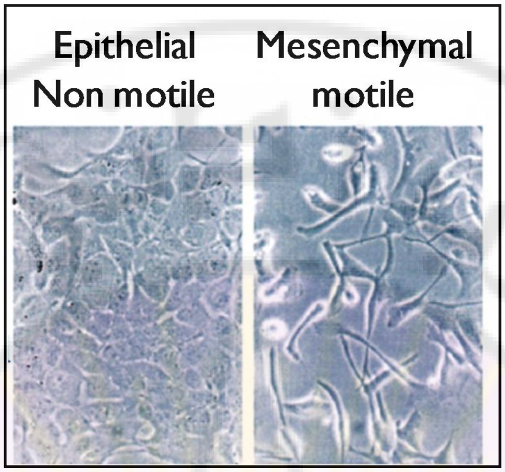
الشكل 7−21. دور التآثرات المتجانسة في ترتيب النسج. (الشكل إلى اليمين، A) مزيج من نوعين من الخلايا يمتلك أحدهما E−caderin (باللون الحمر) والآخر N−caderin (باللون الأزرق)، فترتبط الخلايا تبعاً للتآثرات المتجانسة التي تكون بين جزيئات الكاديرين. (الشكل إلى اليمين، B) مزيج من نوعين من الخلايا يمتلك أحدهما عدداً كبيراً من جزيئات E−caderin الغشائية بينما يمتلك الآخر عدداً أقل من E−caderin، فتتوزع الخلايا بحيث تكون تلك التي تملك العدد الأكبر من التآثرات في المنتصف بينما تتوضع الخلايا الأخرى في المحيط. (الشكل إلى اليسار) أهمية التآثرات المتجانسة في تكوين الأنسجة الجنينية لجنين الضفادع إذ تتمايز أولاً الخلايا الجنينية إلى خلايا الأنبوب العصبي (بالأزرق) وخلايا الأديم المتوسط (بالأخضر) وخلايا البشرة (بالأحمر) ثم تتجمع الخلايا لتشكّل نسجاً ثلاثة مع تطور الجنين تبعاً لتآثراتها المتجانسة: الأنبوب العصبي في الوسط وحوله الأديم المتوسط والبشرة في المحيط.

التحوّل الظهاري الميزنشيمي EMT والميزنشيمي الظهاري MET

إن من أهم الأحداث المتعلقة بالالتصاق بين الخلايا وفك الالتصاق هو التحول الظهاري الميزنشيمي Epithelial−Mesenchymal Transition (EMT) الذي يحدث بصورة طبيعية خلال تطور الجنين أو بصورة مَرَضيّة حين تقوم بعض الخلايا السرطانية بفك ارتباطها مع النسيج التي تتوضع فيه، فتغادره وتهاجر إلى نسج أخرى تنشئ فيها ورماً جديداً (الشكل 7−22).

في الواقع، بيّنت العديد من الأبحاث مؤخراً أن الخلايا السرطانية تقوم بتخفيض التعبير عن بروتين E−Cadherin كآلية ناجحة في الانفكاك عن النسيج الذي تقطن فيه. بالمقابل، وبعد هجرة الخلايا السرطانية إلى نسيج آخر، تقوم تلك الخلايا بزيادة التعبير عن بروتين E−Cadherin لتتمكّن من الالتصاق مجدّداً

مع خلايا النسيج الجديد، وهو ما يعبر عنه بآلية التحوّل الميزنشيمي الظهاري Mesenchymal–Epithelial Transition (MET).



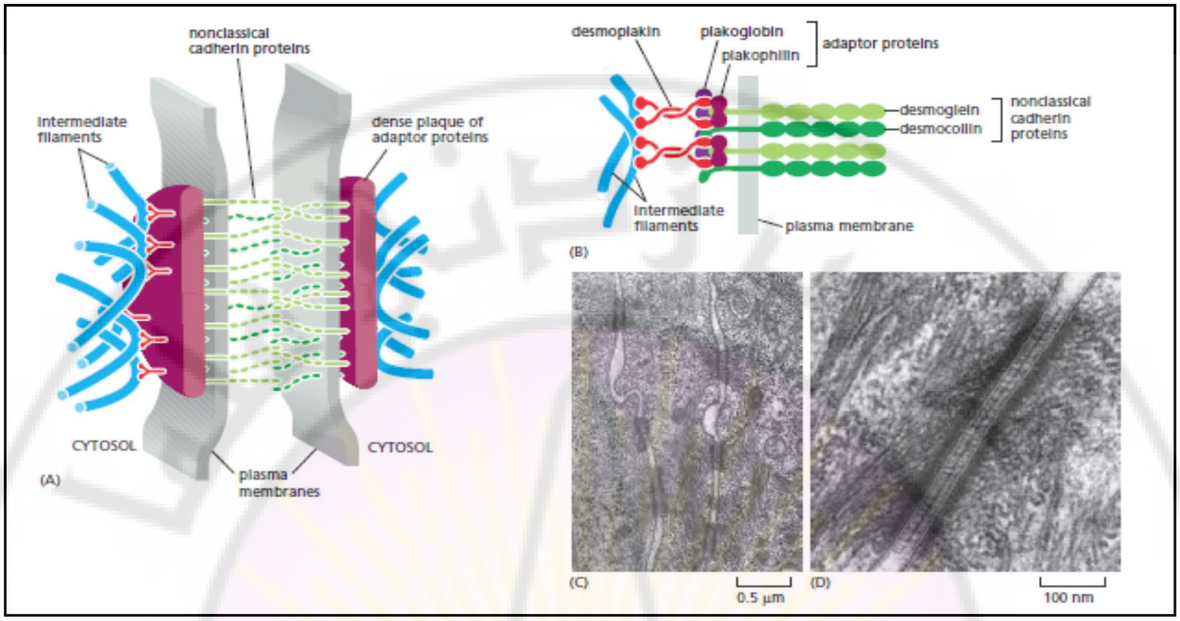
الشكل 7–22. يُظهر الفرق في مورفولوجية وشكل الخلايا الميزنشيمية والظهارية المزروعة في المختبر، إذ تبدو الخلايا الظهارية مرتبطة بقوة وغير متحرّكة Non Motile، ولا تلاحظ فراغات بين الخلايا، بينما تبدو الخلايا الميزنشيمية شبه مستقلة، ومتحرّكة Motile، مع وجود فراغات كبيرة فيما بينها مما تسهل معه حركة الخلايا عندما تكون داخل النسج الحيّة.

IV–I–III: الديسموزومات Desmosomes

تشبه الديسموزومات مَوْصلات الالتصاق في وظيفتها اللاصقة للخلايا المتجاورة، إلا أن قدرة الديسموزومات اللاصقة هي أكبر منها،إذ أن الجزء السيتوبلازمي من الديسموزومات مرتبط عبر عدة بروتينات بالألياف المتوسطة Intermediate Filamentsالتي تقوم بتثبيت أقوى للخلايا من ألياف الأكتين.

وتتواسط معقّدات الديسموزومات عدة بروتينات من نفس العائلة البروتينية التي ينتمي لها بروتين الكاديرين ومن أهمها بروتينان هما الديسموغليين Desmoglein، والديسموكولين Desmocollin، اللذان يعتبران من الكاديرينات غير التقليدية Non–classical Cadherins، بينما تقوم بروتينات أخرى كالبلاكوغلوبين Plakoglobin، والبلاكوفيلين plakophilin، والديسموبلاكين Desmoplakin بربط النطاقات داخل الخلوية لبروتيني الديسموغليين والديسموكولين مع الألياف المتوسّطة (الشكل 7–23).

وإضافةً إلى وظيفتها اللاصقة للخلايا المتجاورة، تقوم الديسموزومات بدور مهمّ في تنبيغ الإشارة الخلوية Signal Transduction ونقلها عبر الألياف المتوسطة. وينتج عن الطفرات Mutations في جينات أيّ من مكوّنات الديسموزومات هشاشة في النسج الظهارية، التي من الممكن أن تؤدي إلى الموت، ولا سيّما إذا أثّر ذلك في نسيج الجلد وما يتبع ذلك من إنتانات دائمة نظراً لانكشاف الطبقة الظهارية.

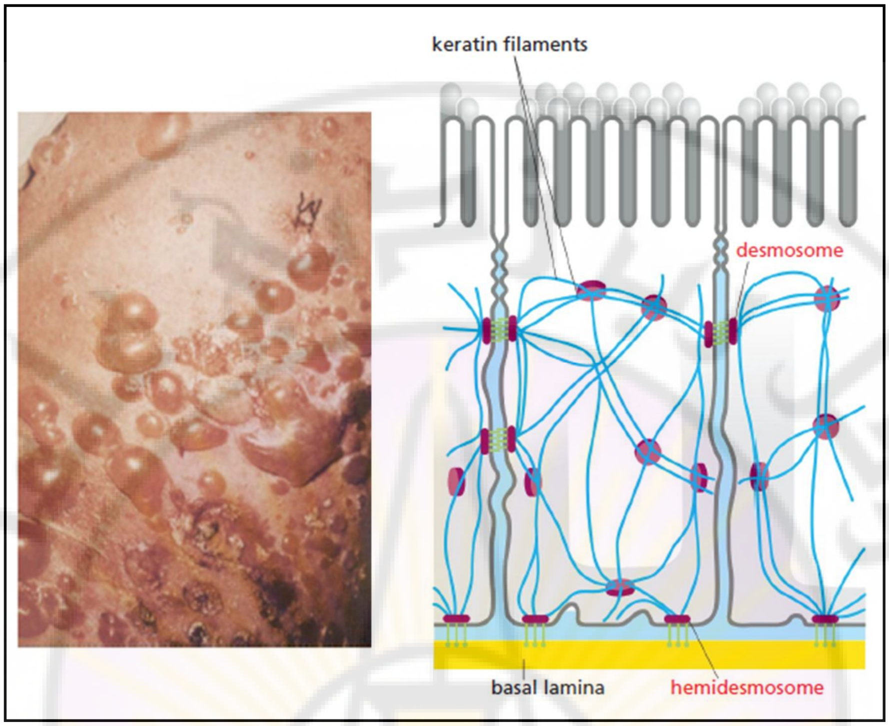


الشكل 7–23. بنية الديسموزومات. (الشكل إلى اليسار) يُظهر شبكة من بروتينات الكاديرين الغشائية غير التقليدية تربط بين غشاءي الخليتين المتجاورتين كما تبدو النطاقات داخل الخلوية للمستقبلات الغشائية مرتبطة مع الألياف المتوسطة باللون الأزرق. (الشكل إلى اليمين، أعلى) تظهر المثنويات المتغايرة المؤلفة من بروتيني الديسموغليين والديسموكولين ترتبط داخل الخلية مع الألياف المتوسطة عبر بروتينات البلاكوغلوبين والبلاكوفيلين والديسموبلاكين. (الشكل إلى اليمين، أسفل) صورتان بالمجهر الإلكتروني تظهران عدد من معقّدات الديسموزومات متوزعة بين غشاءي خليتين متجاورتين لجلد الفأر، وتظهر فيهما بوضوح الألياف المتوسطة تحت الغشاء مرتبطة بالمستقبلات بين الخليتين.

نصف الديسموزومات Hemidesmosomes

تدلّ نصف الديسموزومات من اسمها على تشابه مع الديسموزومات، وهي موصلات الالتصاق بين الخلايا والغشاء القاعدي للمطرس خارج الخلوي. وكما هو في الديسموزومات، يرتبط معقّد نصف الديسموزومات بالألياف المتوسطة للهيكل الخلوي، بينما يكون المستقبل الغشائي الخلوي عبارة عن الإنتغرينات عن طريق تآثرها مع العديد من بروتينات الغشاء القاعدي (الشكل 7–24).

والجدير بالذكر، أن الخلل في بنية أي من البروتينات المكوّنة لمعقّدات الديسموزومات أو نصف الديسموزومات يؤدي إلى اضطرابات خطيرة ومنها داء الفقاع الشائع *Permphigus vulgaris* (الشكل 7–24)، وهو مرض مناعي ذاتي تظهر فيه أضداد ذاتية لبروتين الديسموغليين (أو الإنتغرين) التي تخرّب الارتباط الوثيق بين بروتينات الالتصاق وبين الهيكل الخلوي مما يفكك النسيج الظهاري، ويجعل المريض عرضة للإصابات الإنتانية.



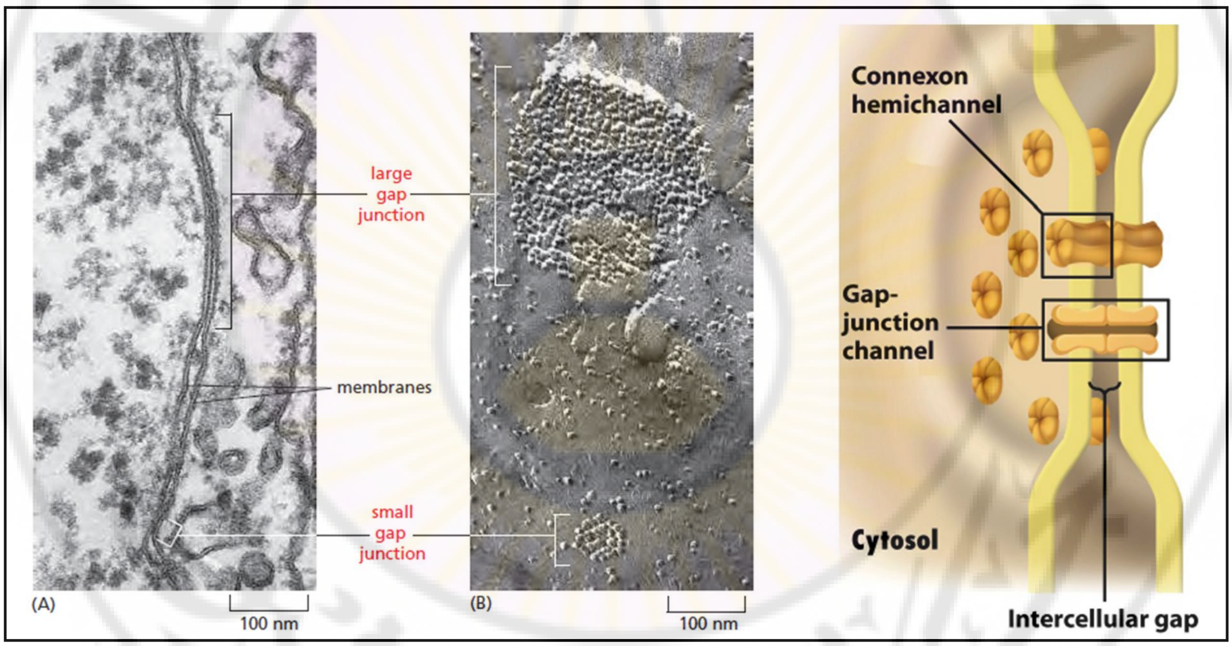
الشكل 7–24. (الشكل إلى اليمين) يُظهر مقارنة بين الديسموزومات ونصف الديسموزومات، وكلاهما مرتبط بالألياف المتوسطة المكوّنة من بروتين الكيراتين (باللون الأزرق). (الشكل إلى اليسار) اضطرابات الجلد التي تحصل لدى مرضى الفقاع الشائع Permphigus vulagaris، وتبدو هنالك العديد من الفقاعات الجلدية نتيجة الخلل في أحد البروتينات المكوّنة للديسموزومات أو نصف الديسموزومات مما يسبب تخلخلاً في النسيج الظهاري في البشرة، وتجمّعاً للماء خارج الخلوي وخلايا الدم نتيجة النزف من الأوعية الدموية الشعرية.

IV–I–IV: مَوْصِلات الفضوة Gap Junctions

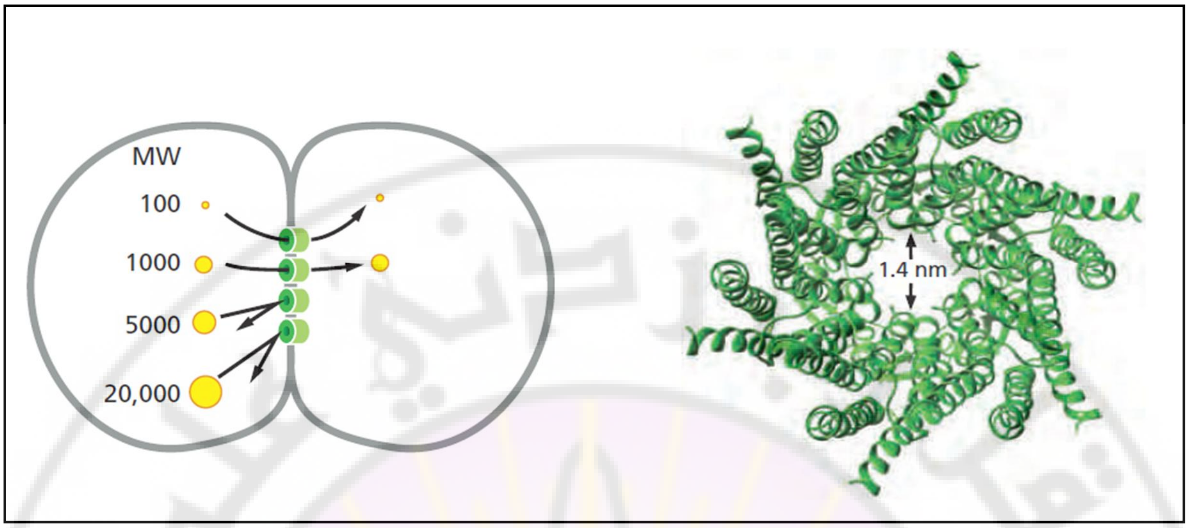
بينما تتحكّم المَوْصِلات المُحكمة بمرور الجزيئات في الفراغ ما بين Between الخلايا، تتواسط موصلات الفضوة مرور الجزيئات صغيرة الوزن الجزيئي عبر Across الخلايا، أي من خلية إلى أخرى، بحيث تمثّل موصلات الفضوة قنوات اتصال بين الخلايا، وتقوم بفعل "البواب" الذي يسمح بدخول وخروج بعض الجزيئات منخفضة الوزن الجزيئي ذات القطر نحو /1.5/ نانومتر، ولا سيّما الأيّونات (الشكل 7–25). وتوجد موصلات الفضوة في معظم النسج الحيوانية بما في ذلك النسج الضامة والظهارية وعضلة القلب، وتقوم بوظيفة أساسية في نقل إشارات التنبيه الكهربائية بين الخلايا من خلال انتقال الأيّونات عبر موصلات الفضوة. وبهذه الطريقة ينتشر كمون العمل Action Potential بين الخلايا المحفَّزَة كهربائياً مثل عضلة القلب والعضلات الملساء للأمعاء.

ومن الجدير بالذكر أن موصلات الفضوة تؤدّي أيضاً دوراً في تقليص الفراغ بين غشاءي الخليتين المتجاورتين إلى ما يقارب /2–4/ نانومتر بحيث تشارك موصلات الفضوة أيضاً في حجز مرور الجزيئات كبيرة الحجم في الفراغ بين الخلايا.

تتواسط بروتينات الكونيكسين Connexins تشكيل قنوات سداسية الجزيئة في الغلاف السيتوبلاسمي لكل من الخليتين المتجاورتين، تكوّن فيما بينها فضوة (قناة) تسمح بمرور جزيئات ذات وزن جزيئي أقل من، أو يساوي، /1000/ دالتون. وتملك كل خلية على غشائها نصف قناة Hemi–channel سداسية من بروتينات الكونيكسين تجتمع مع نصف القناة المقابلة على غشاء الخلية المجاورة لتكتمل بذلك مَوْصِلة الفضوة (الشكل 7–26).



الشكل 7–25. موصلات الفضوة. (الشكل إلى اليمين) يُظهر رسماً تخطيطياً لموصلات الفضوة، التي يضيق عندها أيضاً الفراغ بين غشاءي الخليتين. (الشكل إلى اليسار) يُظهر صورة بالمجهر الإلكتروني لتوزع موصلات الفضوة بين خليتين ظهاريتين في الأمعاء، إذ يظهر تجمّعان أحدهما كبير والآخر صغير لموصلات الفضوة.



الشكل 7–26. بنية موصلات الفضوة. (الشكل إلى اليمين) يُظهر البنية الحلزونية Helix لمعقّد الكونيكسين السداسي إذ يبلغ قطر الفتحة بين جزيئات الكونيكسين نحو /1.4–1.5/ نانومتر. (الشكل إلى اليسار) أمكن قياس حجم الجزيئات التي يمكنها الانتقال عبر موصلات الفضوة بحقن جزيئات مفلورة مختلفة الوزن الجزيئي، انتقلت بين الخلايا فقط حين بلغ وزنها الجزيئي /1000/ دالتون أو أقل، بينما لم تتمكن الجزيئات الأكبر من العبور بين الخلايا.

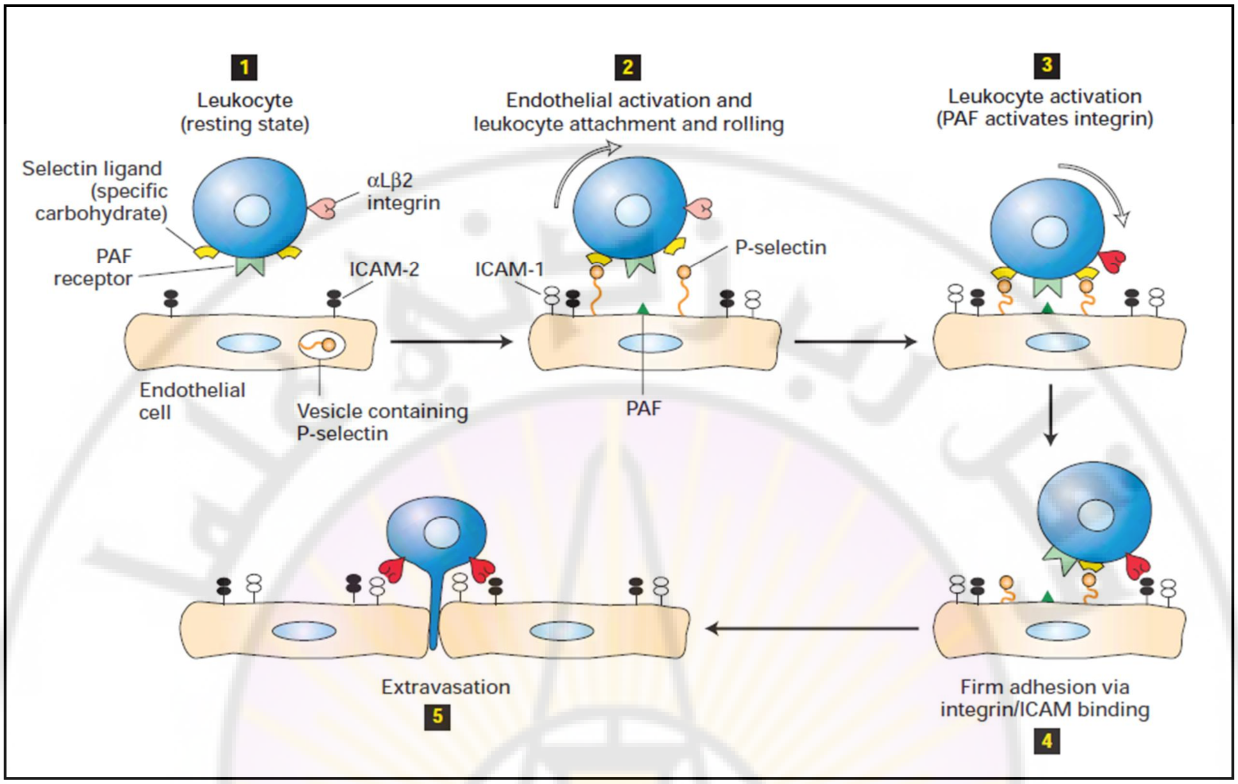
II–IV: الالتصاق غير المَوْصلي Non–Junctional Adhesion

على الرغم من أن هذا النوع من الالتصاق ضعيف، تتمّ وفي كثير من الأحيان العديد من التآثرات المتزامنة التي تدعم التصاق الخلايا بشكل جيد، ولو لفترة قصيرة تكفي لتبادل الخلايا للمعلومات والشارات الخلوية فيما بينها. ونجد أن كثيراً من البروتينات، ومن أهمها الكاديرين Caderins والإنتغرينات Integrins، تتواسط الالتصاق غير الموصلي إضافةً إلى الالتصاق الموصلي، إذ يكمن الفارق الأساسي في عدد التأثرات التي تكون بين الخلايا التي تكون أقل في حال الالتصاق غير الموصلي عنها في الالتصاق الموصلي. وكمثال على ذلك، نذكر بروتينات فوق عائلة الغلوبولينات المناعية Immunoglobulin Superfamily. ومن أشهر هذه البروتينات جزيئات الالتصاق بين الخلايا (ICAMs) أو Intercellular Cell adhesion Molecules التي تتواسط الالتصاق غير الموصلي لخلايا الكريات البيضاء المناعية على سطح الخلايا البطانية قبل هجرة الكريات البيضاء من الدم إلى داخل النسج. كما تضم فوق العائلة هذه أيضاً بروتينات الالتصاق الموصلي (JAM) Junctional Adhetion Molecules وهي إحدى مكوّنات المَوْصِلات المحكمة، وهي تتبع بذلك إلى بروتينات المعقّدات الموصلية. من جهةٍ أخرى، تقوم بروتينات أخرى كبروتينات السيلكتين Selectins المتوضّعة على غشاء الخلايا البطانية بتواسط الالتصاق غير الموصلي حصراً عبر التآثرات الغيرية مع جزيئات سكرية على سطح خلايا كريات الدم البيضاء.

وكمثال عن الالتصاق غير الموصلي سنتوسّع في شرح آلية هجرة الكريات البيضاء من الدم إلى النسج، التي تتواسطها بروتينات السيلكتين والإنتغرين و ICAM1 و ICAM2. وتحصل الهجرة في الغالب استجابةً لجاذبات كيميائية Chemoattractants تفرزها الجراثيم أو الخلايا التي قامت ببلعمتها، بحيث يتطلب القضاء على الجراثيم هجرة الخلايا الكريات البيضاء المناعية، كالعدلات Neutrophils والوحدات Monocytes، واللمفاويات Lymphocytesمن الدم إلى النسيج.

وتكون الهجرة عبر المراحل التالية (الشكل 7–27):

1. في حال الراحة: تعبّر الخلايا البطانية عن بروتين ICAM2 بينما تكون بروتينات P–Selectin داخل حويصلاتها. من جانب آخر تمتلك الكريات البيضاء على سطحها مستقبلات لبروتين P–Selectin إضافةً إلى أحد أنواع الإنتغرينات ومستقبل العامل المنشط للصفيحات PAF.
2. عند تفعيل الخلايا البطانية نتيجة عوامل جذب كيميائية من النسيج الحاوي على الجراثيم، تعبّر الخلايا على سطحها عن بروتين P–Selectin فيرتبط مع مستقبله على سطح الكريات البيضاء لكن بإلفة ضعيفة تسبب التصاقاً أوّليّاً ومن ثمّ دحرجة الكريات البيضاء على سطح الخلايا البطانية بسبب الارتباط والتفكك المستمر للتآثرات ضعيفة الإلفة لبروتين P–Selectin مع مستقبلاته، مما يُبطِئ من حركة الكريات البيضاء التي كانت جوّالة مع الدم بسرعة فائقة.
3. يؤدي تفعيل الخلايا البطانية أيضاً إلى ظهور بروتين ICAM1 على سطحها، كما يؤدي ارتباط PAF على سطح الخلايا البطانية بمستقبله على الكريات البيضاء إلى زيادة إلفة الإنتغرين على سطح الكريات البيضاء لمستقبلَيْه ICAM1 و ICAM2 على سطح الخلايا البطانية.
4. يرتبط الإنتغرين بإلفة كبيرة مع ICAM1 و ICAM2 مما يؤدي إلى التصاق الكرية البيضاء على سطح الخلايا البطانية.
5. تتم هجرة الكرية البيضاء بانسلالها بين خليتين بطانيتين بعد التفكيك المؤقت للتآثرات الموصلية بينهما، وهو ما يدعى بالانسلال Extravasation، لتعود الارتباطات بين الخلايا البطانيّة إلى ما كانت عليه بعد انتقال الكرية البيضاء إلى النسيج خارج الخلوي.



الشكل 7–27. هجرة الكريات البيضاء من الدم إلى النسج عبر حاجز الخلايا البطانية بين الدم والنسيج الضام.

خاتمة

ترافَقَ تطوّر الارتباطات بين الخلايا وبين محيطها مع تطور الكائنات من وحيدات خلية إلى عديدات خلايا، الأمر الذي تطلّب بقاء هذه الخلايا بعضها مع بعض وتشكيل النسيج الذي تقوم خلاياه بوظائف متشابهة. وقد وجدنا في هذا الفصل أنّ بعض هذه الارتباطات ضعيفة ومؤقتة تهدف غالباً إلى نقل المعلومات بين الخلايا أو تساعد على حركة الخلايا، وبعضها الآخر قوية ودائمة تعزّز تشكيل النسيج. إن الفهم العميق لارتباطات خلية–خلية أو خلية–مطرس هو الحجر الأساس في فهم الآليات التي تستخدمها الخلايا السرطانية لتحرر نفسها من هذه الارتباطات، وتنتقل بين النسج وتُشكّل النقائل.

الفصل الثامن

طاقة الخلية

CELL ENERGETICS

المحتويات Contents

أوّلاً. مقدّمة Introduction

تُستَمدّ الطاقة في الأرض من طاقة الشمس، وتُستخدم في عملية التركيب الضوئي.ويُخزّن قسم من هذه الطاقة في الجزيئات الكِبَرِيَّة Macromolecules (سكاكر، بروتينات، دُسُم)، وتحديداً في الرابطة التساهمية بين ذرات الكربون (C–C). ويُستنفد قسمٌ كبيرٌ من الطاقة في بناء الكائنات الحية، وكطاقة حركية ميكانيكية (حركة الخلايا، حركة العضيّات الخلوية، مضخات تبادل الأيّونات على سطح الخلايا .. إلخ)، أو بشكل حرارة Heat، تتبدّد عادةً من سطح الكرة الأرضية إلى الكون.

يركّز هذا الفصل على كيفية تدوير الطاقة داخل وخارج الكائنات الحية. بدأت دورة الطاقة قبل عدة مليارات من السنين، وتتكرر الدورة آلاف مليارات المرات كل يوم، وبدونها لا إمكانية للحياة. تتضمن دورة الطاقة عدداً ضخماً من المركبات والتفاعلات الكيميائية التي تسخّرها جميع الخلايا للبقاء على قيد الحياة وأداء وظائفها.

وعند الحديث عن الطاقة، لا بد من ذكر اللاعبالأساسي:الإلكترونات. إذ تُعدُّ الإلكترونات مسالك الطاقة في الخلايا وتُستخدَم أحياناً لبناء الروابط الكيميائية، وفي حالات أخرى، تشكل مدروجاتأيّونيّة. وتتضمن دورة الطاقة تحوّلها من شكل فيزيائي إلى آخر، ودخول وخروج الإلكترونات، واستخدام الطاقة للقيام بالوظائف الحيوية في الخلية. وتوجدالإلكترونات عادة في:

1. جزيئات الطعام (في الروابط الكيميائية التساهمية بين ذرات المركبات العضوية).
2. الجزيئات الحاملة للطاقة(في الأشكال المُرجَعَة أو المُختَزَلة).
3. النيوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات كالATP أو الـ GTP (في الروابط الفوسفورية).
4. مكونات سلسلة النقل الإلكتروني (في معقّدات بروتينية في الغشاء الداخلي للمتقدرات وفي غشاء الثاليكوئيدات في صانعات اليخضور).
5. الماء و CO_2، واللذين يحتويان على إلكترونات منخفضة الطاقة.

ثانياً. أشكال ومصادر الطاقةForms & Sources of Energy

تتألّف الخلايا من مادة وطاقة. وتقوم الخلايا باستخلاص الطاقة من الجزيئات والمواد التي تختزنها، وتستعمل الطاقة في بناء عضياتها وأغشيتها، وفي تخزين المركبات الكيميائية وتخزين المعلومات وتركيب إنزيماتها. وتبقى بذلك الخلايا حيّة وتنمو وتتكاثر. ومن الضروري معرفة كيف تتحول الطاقة ضمن الخلية، ودور الأنزيمات والجزيئات الخاصة بنقل الطاقة في ذلك. ويؤدي ذلك إلى التعرف على مفهوم الاستقلاب Metabolism.

تُصنِّف القوانين الفيزيائية أشكال الطاقة الشائعة في ثلاثة أنواع:

1. طاقة حركية Kinetic Energy: ناتجة عن تحرك الجزيئات أو المواد.
2. طاقة كامنة Potential Energy: مخزنة داخل الجزيئات أو المواد.
3. طاقة حرارية Heat Energy: ناتجة عن الاختلاف في حرارة الجزيئات أو المواد.

وعلى أنّ جميع أشكال الطاقة غير مرئية، نستطيع تقدير أشكال الطاقة من خلال المادة التي تؤثر بها. وتختزن البنى الخلوية الطاقة كطاقة كامنة، وتَستخدِم الطاقة الحركية لتقوم بعملها (تحريك كتلة ما لمسافة ما)، وتَنتُج طاقة حرارية عندما تتحول الطاقة الكامنة إلى طاقة حركية، وبالعكس. وقد ذكرنا سابقاً أنّ اكتساب وتخزين وتنظيم استخدام الطاقة هو من السمات الأساسية لجميع الكائنات الحية (انظر الفصل الأول)،فجميع الجزيئات تحتوي على طاقة، لكن الخلايا تنتقي الجزيئات التي تختزنها و تستخدمها كمصدر لها.

I.II. قانونا الطاقة والتفاعلات الإستقلابية

تُحكم جميع المتعضيات صغيرة كانت أم كبيرة، منذ ولادتها وحتى موتها بقانوني الطاقة في الثرموديناميك.

القانون الأول

«الطاقة في الكون ثابتة. لا تُخلق ولا تفنى، لكن تتحول من شكل إلى آخر».

ويفسّر القانون الأول الطرق التي طورتها الخلايا لمعالجة وتحويل الطاقة. بما أن الطاقة الحرارية أقل فائدة لمعظم الخلايا، لذا طوّرت الخلايا طرقاً لتوليد وتحويل الطاقة الكامنة والحركية بينما تقوم بخفض الطاقة الحرارية المتولدة. فعلى سبيل المثال: الطاقة التي تتحرر عند تفكك الروابط التي تربط السكاكر معاً هي طاقة كامنة كيميائية. وعندما تقوم الخلايا بتفكيك الجزيئات تحرر بعض الطاقة المخزّنة في هذه الروابط. ويمكن لبعض هذه الطاقة المتحررة أن تتحول إلى شكل آخر (مثل الطاقة الآلية للعمل العضلي).

القانون الثاني

« تميل أنظمة الطاقة إلى زيادة الإنتروبية Entropyأي الطاقة المهدرة أو غير المستخدمة».

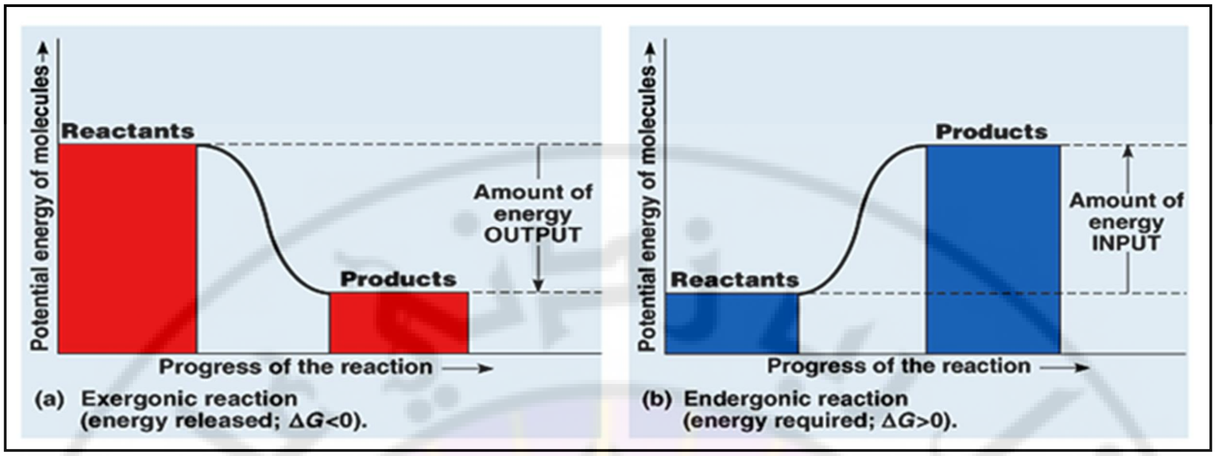
يُعالج القانون الثاني للثرموديناميك نوعيّة الطاقة المتاحة. فالطاقة المخزّنة في بعض المواد ذات نوعيّة عالية، لأنها منظّمة في مكان واحد، ويمكن أن تُستَخدم للقيام بعمل ما. أما الطاقة المنتشرة في الجو فهي مثال

للطاقة ذات النوعية المنخفضة، لأنها منتشرة ومبدّدة وعشوائية بحيث لا تكون متاحة بالقدر الكافي للاستعمال.فعلى سبيل المثال،تتدفق الفوتونات التي تحمل طاقة ضوئية من الشمس، ولا تزال تحمل طاقة ذات نوعية عالية عند وصولها إلى الأرض.تمتصّ النباتات بعض طاقة الفوتونات في أشعة الشمس التي تسقط عليها، وتحولها إلى طاقة كيميائية تختزنها في السكر ثم في النشاء. ومع كل عملية نقل وتحويل للطاقة، يُفقَدُ بعض الطاقة في الجو المحيط على شكل حرارة، وهو في الواقع ما تسعى إليه الطاقة تطبيقاً لمبدأ الإنتروبية، إذ تصبح الطاقة بذلك منتشرة ومبدّدة وتنتشر في الأرجاء كلهاولا تعود وتتحول من جديد إلى أشكال أكثر انتظاماً. وتميل البنى الخلوية، كغيرها من منظومات الطاقة، لتحويل الطاقة الكامنة والحركية إلى حرارة. مع ذلك، تلتقط الخلايا القادرة على التركيب الضوئي الطاقة الصادرة من أشعة الشمس وتحوّلها إلى طاقة الرابطة الكيميائية في الجزيئات العضوية لتقوم الخلايا غَيْرِيَّة التغذية Heterotrophs بهضم المعقّدات العضوية لتسريع تحللها وتلتقط الطاقة النافعة التي تحررها، بينما تحاول خفض الطاقة المبدّدة قدر الإمكان.

II.II. تُحرِّر التفاعلات الاستقلابية الطاقة من الجزيئات الكِبَرِيَّة

تُصنَّف التفاعلات الإستقلابية Metabolic Reactions في الخلية إلى:

1. **تفاعلات محرّرة للطاقة** Exergonic Reactions: تعتمد عليها الخلية لربط بعض المواد، وإعادة ترتيبها، أو تفكيكها. وبالطبع عندما تتحرك الذرات والأيّونات والجزيئات في هذه التفاعلات، تنتشر بعض الطاقة في الوسط المحيط. وبذلك تحصل نواتج التفاعلات المحررة للطاقة على طاقة أقل مما تملك المواد الطليعية (الشكل 8-1).
2. **التفاعلات الماصّة للطاقة** Endergonic Reactions: تعتمد عليها الخلايا أيضاً من أجل ربط بعض المواد وإعادة ترتيبها وتفكيكها. ويجب تأمين طاقة إضافية أولاً من الوسط المحيط، وإلا لن يتقدّم التفاعل من تلقاء نفسه. وتملك النواتج النهائية في العديد من التفاعلات طاقة أكبر من المواد الطليعية (الشكل 8-1).



الشكل 8-1. التفاعلات المحرّرة (يسار) والماصّة (يمين) للطاقة.

II.III. مصادر وأنماط الطاقة في الخلايا

بناءً على القانون الثاني في الترموديناميك، تصنّف مصادر الطاقة في الخلايا حسب درجة الإنتروبيّة إلى:

II.III.I. مصادر طاقة طويلة الأجل Long –Term Energy Sources

تُعدُّ الشحوم و عديدات السكاكر أمثلةعلى طاقة مخزّنة طويلة الأجل،فالجزيئات ذات الإنتروبيّة المنخفضة تختزن الطاقة الأكثر نفعاً. وتفضّل الخلايا الطاقة المخزنة في الجزيئات الصغيرة نسبياً وشديدة الانتظام،كالشحوم وقليلات السكاكر، وهي بوليميرات مكونة من عدة مجموعات وظيفية صغيرة متكررة.

تحتوي الشحوم على أحماض دسمة طويلة السلسلة، عادة تحتوي هذه الأحماض على مجموعات ألكان وألكين متحدة معاً بشكل خطي ومنتظم للغاية. إضافةً لذلك، تنتظم الشحوم تلقائياً في قطيرات شحمية كارهة للماء، ممّا يؤدي إلى خفض الإنتروبية فيها بشكل أكبر. من جهة أخرى، تحتوي عديدات وقليلات السكاكر على تكرار للسكاكر المفردة (الغلوكوز)، وهي في حد ذاتها مركّبة من تماثر العديد من مجموعات ألكان وألكين. وتمتلك الشحوم إنتروبيّة أقل من السكاكر، وهي بذلكتحمل طاقة نافعة أكثر من السكاكر.

تمتلك البروتينات إنتروبيّة أعلى من الشحوم والسكاكر. مع ذلك، تكون بعض الخلايا، كخلايا العضلات الهيكلية، مليئة جداً بالبروتينات. لذا تلجأ الخلايا أثناء الجوع الشديد إلى بعضٍ من بروتيناتها الذاتية لتبقى على قيد الحياة. وأخيراً، لا يعدّ الدنا في الخلايا الحية مصدراً للطاقة المختزنة، نظراً لكونه مصدر المعلومات الوحيد الذي لا يستبدل، حتى أثناء الجوع.

II.III.II. مصادر طاقة قصيرة الأجل Short- Term Energy Source

على الرغم من كون الشحوم والسكاكر هي المستودعات الحقيقية للطاقة المختزنة، فإنّ الوصول إلى هذه الطاقة صعب ويتطلّب العديد من التفاعلات الكيميائية الضرورية لتحريرها ويستهلك وقتاً طويلاً نسبيّاً. لذا، تحافظ الخلايا على مستودع من الطاقة الكامنة من السهل الوصول إليها و تحتاج إلى قليل أو لا تحتاج أي تفاعلات كيميائية كي تكون جاهزة للاستخدام. توجد هذه المستودعات في الخلايا على ثلاثة أشكال؛ إلكترونات عالية الطاقة في جزيئات خاصة تدعى حوامل الطاقة Energy Carriers، المدروجات الأيّونيّةIon Gradient، والكمون الكهربي Electrical Potentialعلى جانبي الأغشية الحيوية.

I.II.III.II. الإلكترونات عالية الطاقة ونواقل الطاقة Electron Carriers

سُمّيَت نواقل الطاقة بهذا الاسم كونها تحمل إلكتروناً أو إلكترونين يتحرّران جرّاء تفكّك الروابط التساهمية. والجدير بالذكر أن عملية تشكّل الروابط التساهميّة صعبة تتم بالتركيب الضوئي، إلا أنها تحرّر كمية كبيرة من الطاقة عندما تتفكك. فالطاقة الحرة (وهي وحدة ثرموديناميكية) لكل رابطة كربون-كربون (C-C) في الجزيئات العضوية تعادل تقريباً /80/ كيلو حريرة/مول. وعندما تتفكك الرابطة C-C في الخلايا، فإن بعض الطاقة المتحررة يمكن التقاطها عن طريق نواقل الإلكترونات الطاقة Electron Carriers، وتتراوح الطاقة الحرة في نواقل الإلكترونات بين /30-50/ كيلو حريرة/مول. وعند تتفكك هذه الروابط عالية الطاقة فيما بعد، فإن الطاقة المحررة يمكن استخدامها لتشكيل ATP من ADP و Pi (فوسفات غير عضوي)، الذي يتطلب ما يقارب /7/ كيلو حريرة/مول Kcal/mol؛ بحيث تتولد عدة جزيئات ATP نتيجة تفكك الرابطة C-C ونقلها عبر نواقل الإلكترونات.

إن نقل الإلكترونات هو جوهر التفاعلات المتعلقة باستخدام الطاقة. فالإلكترونات لا تطوف عشوائيّاً مطلقاً في الخلايا، بل تنتقل دائماً من الجزيء المعطي Donor إلى المتلقّي Acceptor. وعندما تتخلى ذرة أو جزيئة عن إلكترون واحد أو أكثر فإنها تُؤكسَد، وعندما تقبل ذرة أو جزيء إلكتروناً أو أكثر فإنها تُرجَع أو تُختَزل. وهكذا، فإن من أهم التفاعلات الاستقلابية في الخلية هو ما يدعى بتفاعلات الأكسدة-الإرجاع Oxidation-Reduction Reactions، التي غالباً ما تترافق أيضاً مع نقل أيّونات الهيدروجين (البروتونات). وتُعدُّ تفاعلات الأكسدة والإرجاع المفتاح الأهم لانتقال الطاقة في الخلايا.

إنّ أسماء معظم نواقل الإلكترونات طويلة جداً، لذا عادة ما تختصر بالأحرف الأولى (الجدول 8-1). وتسمّى عموماً كثنائي/شفع كي تشمل الأشكال المؤكسدة والمرجعَة. إنّ من أشهر ثنائيات نقل الإلكترونات في الخلية هي $NADPH/NADP^+$ و $NADH/NAD^+$ و $FADH_2/FAD^+$. فعلى سبيل المثال، يتلقّى

جزيء (NAD^+) الإلكترونات والهيدروجين من الجزيئات الغذائية المفككة ويُرجَع إلى (NADH) الذي ينقلها إلى مواضع إنتاج الـ (ATP) في أغشية المتقدّرات. أما ($NADP^+$) الحامل لمجموعة فوسفات، فإنه يُرجَع إلى (NADPH) بالطريقة نفسها، ولكنه يعمل في مواضع تحويل الطاقة الضوئية أثناء التركيب الضوئي.

الجدول 8–1. يبيّن بعض أكثر نواقل الإلكترونات شيوعاً.

الناقل الإلكتروني	الوظيفة الرئيسية	الشكل المؤكسد	الشكل المرجع
Nicotine amide dinucleotide	يتلقى الإلكترونات والهيدروجين في أماكن تفكيك الغذاء، ينقلها ويعطيها إلى أماكن إنتاج ATP.	NAD^+	NADH
Nicotine amide dinucleotide phosphate	يتلقى الإلكترونات والهيدروجين في أماكنتحوّل الطاقة الشمسية، وينقلها ويعطيها إلى مواضع التركيب الضوئي.	$NADP^+$	NADPH
Flavin amide dinucleotide	يتلقى الإلكترونات والهيدروجين في أماكن تفكيك الغذاء، ينقلها ويعطيها إلى مواضع إنتاج ATP.	FAD	$FADH_2$
Flavin mono nucleotide	يتلقّى ويعطي الإلكترونات والهيدروجين في العديد من منظومات النقل الإلكتروني المرتبطة بالأغشية الخلوية.	FMN	$FMNH_2$
Cytochrome بحلقة تحتوي الحديد	يتلقّى ويعطي الإلكترونات في العديد من منظومات النقل الإلكتروني المرتبطة بالأغشية الخلوية.	Fe^{+3}	Fe^{+2}
Oxygen	المتلقي الإلكتروني الأخير في العديد من منظومات النقل الإلكتروني المرتبطة بالأغشية.	O	O^-

تشترك النواقل الإلكترونية المرتبطة بالأغشية في سلسلة من تفاعلات الأكسدة – الإرجاع، بحيث تكون جزءاً من سلسلة النقل الإلكتروني Electron Transport Chain (ETC) المؤلَّفة من العديد من نواقل الإلكترونات والإنزيمات المتوضّعة في الأغشية الخلوية. وتحدث تفاعلات الأكسدة – الإرجاع في منظومة النقل الإلكتروني على مراحل بتواسط إنزيمي، وتهدف هذه التفاعلات إلى توليد أشكال مفيدة من الطاقة. ويكون النقل الإلكتروني على شكل خطوات سُلَّميَّة، فالإلكترونات التي ترفع (تُضخ) إلى ذروة السُّلَّم تملك الطاقة الكامنة الأعلى. وتهبط الإلكترونات أسفل السلم خطوة فخطوة (تنقل من ناقل إلكتروني لآخر)، ويتحرّر في كل خطوة جزءٌ من طاقاتها الفائضة. يستعمل بعض من هذه الطاقة للقيام بعمل ما كبناء مدروج للبروتوناتH^+Proton Gradientإضافةً إلى مدروج كيميائي كهربيElectrochemical Gradient، وكلاهما يعدّ أساسيّاًمن أجل تشكيل جزيئات الـATP.

II.II.III.II. المدروجات الأيّونيّة Ion Gradients

تُعدُّ المدروجات الأيّونيّة أكثر وأسهل الأشكال وصولاً للطاقة. تتشكل ببساطة من خلال خلق عدم توازن في التركيز الأيّوني عبر الغشاء. وكي تبقى الخلايا على قيد الحياة، يجب عليها أن تحافظ على عدم التوازن مع محيطها، ومعظم عدم التوازن هذا هو على شكل تدرّج في التركيز عبر الغشاء الخلوي. فعلى سبيل المثال، تشكل المتقدّرات وصانعات اليخضور داخل الخلايا مدروجاً للبروتونات H^+ عبر أغشيتها لتخزين الطاقة الكامنة. ويتشكل هذا المدروج عن طريق بروتينات عابرة للغشاء تستخدم الطاقة الموجودة في حوامل الإلكترونات لضخ أيّونات البروتون من أحد جوانب الغشاء إلى الآخر. وعلى سبيل المثال، يمكننا أن نتخيّل كيف تختزن السدود الطاقة الكامنة في الماء "المنحدر/النازل". فكلما كان الاختلاف كبيراً في ارتفاع الماء على أحد الجوانب، تمّ تخزين طاقة كامنة أكثر؛ هذا يشبه تجمّع الأيّونات على جانبي الغشاء. تتحول الطاقة الكامنة إلى طاقة حركية عن طريق السماح للماء بالتدفق خلال قنوات في السدود واستخدام قوة جريان الماء لتدوير العنفات الكهربائية (والنواعير). أما في الخلايا، فيُسمح للأيّونات بالتدفق عبر قنوات تشكّلها بروتينات غشائية مثل المعقّد الإنزيمي ATP Synthase، وهو الإنزيم المصطنع لـ ATP.

إنّ التدرّج في تركيز الأيّونات عبر أغشية الخلية ضروري لتخزين الطاقة، إذ يشير القانون الثاني في الترموديناميك إلى أن الجزيئات تسعى لتحقيق تركيز متساوٍ (توازن) على جانبي الغشاء، فتعبُرُ الجزيئات جيئةً وإياباً عبر الحاجز حتى لا يبقى هنالك اختلاف في التركيز. يشرف على هذه العملية نوعان من البروتينات الغشائية؛ مضخات غشائية Membrane Pumpsتعمل على بناء/تشكيل المدروج الأيّوني، وهي بروتينات ناقلة مقترنةبالطاقة تشكل تدرجات في تراكيز الأيّونات، وقنوات غشائية Membrane Channelsتقوم بتبديد/تشتيت المدروج الأيّوني مترافقاً ذلك بتخزين الطاقة الناتجة عن تبديد المدروج في جزيئات الـ ATP.

III.II.III.II. الكمون الكهربي Electrical Potential والطاقة الكامنة

قد تُختزن الطاقة الكامنة في مدروج للشحنات الكهربائية، يُعبّر عنها بالكمون الكهربي Electrical Potential، وهو يشير إلى كمية الطاقة الكهربائية المخزنة كطاقة كامنة على جانبي الغشاء، ويُقاس بوحدة الفولط Volt. وبما أن الأغشية الحيويةغير نفوذة للجزيئات المشحونة، لذا فإن المدروج الكهربي هو مصدر مفيد للطاقة، وبشكل مستقل عن المدروج الكيميائي Chemical Potential المرافق له.

ويمكن جمع المدروجين الكهربي والكيميائي بمدروج واحد يدعى بالمدروج الكيميائي الكهربي Electrochemical Gradient.

في الواقع، لا تمتلك الأغشية بحد ذاتها شحنة كهربائية.فالأغشية تفصل الشحنات الكهربائية وتكون بمثابة عازل Insulator فيما بينها. ويحافظ الغشاء العازل على بقاء الشحنات الكهربائية مفصولة بعضها عن بعض لحين الحاجة لطاقتها. عادة ما تتحرك الذرات من الأوساط السلبية إلى الإيجابية، وبالعكس، في الخلايا وتقاس كمية التدفق/الجريان الكهربائي بوحدة شائعة تدعى الميلي أمبير milliamp (أو 1 من 1000 من الأمبير).

III.III.II. مصادر طاقة جاهزة للاستخدام Immediate or Direct Sources

تُعدُّ النيوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات بأنواعها المختلفة جزيئات حاملة للطاقة. ويعد النيوكليوتيد ثلاثي الفوسفات ATP أكثرها شيوعاً إلّا أنه ليس الوحيد. تؤمّن النكليوتيدات ثلاثية الفوسفات الطاقة الضرورية للخلية،إذ تقوم الإنزيمات في السيتوبلازما بسهولة بالمبادلة بين أنواع النكليوتيدات عن طريق نقل مجموعات الفوسفات من نيوكليوزيد إلى نيوكليوزيد آخر. يتكون ATP من الأدنين (مركب آزوتي عضوي) والريبوز (سكر خماسي الكربون) وثلاث مجموعات ارتباط فوسفاتية. وإن الأجزاء المهمة في الجزيء هي الرابطتان اللتان تربطان ثلاثي الفوسفات (P)–O–(P). وتعطي حلمهة هاتين الرابطتين قدراً كبيراً من الطاقة (انظر الفصل الثاني، الشكل 2–29).

تحمل مجموعات الفوسفات الثلاث في ATP أربع شحنات سالبة قريبة بعضها من بعض. وهذا يعني أن ATP عالي الشحن وطاقته غير مستقرة. كما أنّ مجموعة الفوسفات الطرفية أكثر انجذاباً للماء المحيط من انجذابها إلى مجموعتي الفوسفات الباقيتين، ومن ثمّيكون تفاعل الحلمهة محبذاً إليها.كلّ ذلك يجعل تفكك الرابطة الطرفية في جزيء الـ ATP سهلاً ويترافق مع تحرير الطاقة المختزنة في الرابطة. وتخفّف الحلمهة من توتر الجزيء، وذلك لتوزع الشحنات الجديد بعد انفصال مجموعة الفوسفات.

وفي معظم التفاعلات الحيوية، تتحلمه مجموعة واحدة فقط من المجموعات الفوسفاتية الثلاث للـ ATP والناتج هو الأدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP) وفوسفات لا عضوي HPO_4^{-2} (Pi):

$$ATP \rightarrow ADP + Pi + \Delta$$

وتحدث في ظروف خاصة حلمهة ثانية لـ ADP إلى أدينوزين أحادي الفوسفات (AMP) وفوسفات لا عضوي (iP):

$$ADP \rightarrow AMP + Pi + \Delta$$

وعندما يُحلمَه جزيء الـ ATP بهذه الطريقة، وبشكل متسقلّ عن تفاعلات أخرى، فإنّ الطاقة المتحرّرة لا تؤدّي إلى أكثر من تسخين الوسط المحيط. لكن، لو استخدمت الطاقة المتحررة بتفاعلٍ حيوي آخر فإن هذه الطاقة، أو جزءاً منها على الأقل، سيُستعمل في هذا التفاعل. وتقوم الإنزيمات في الخلايا بالربط والمزاوجة

Coupling بين الأعمال الحيوية المختلفة. ويصبح الجزيء الذي يَنقُل إليه الإنزيم مجموعة الفوسفات الناتجة عن حلمهة الـ ATP مفسفراً Phosphorylated، ويكتسب بذلك بعضاً من الطاقة ويصبح أكثر تفاعليّة.

يدعى ATP في الخلية "العملة المتداولة للطاقة"، ويجب أن يتجدد الـ ATP في الخلية باستمرار. فقد تفوق كتلة الـ ATP التي يستهلكها الجسم كل يوم وزن الجسم نفسه! وبدلاً من التخلص من الـ ADP و الـ AMP فإنهما يُشحنان من جديد بالطاقة من مصدر خارجي (مواد غذائية مهضومة أو مخزونة) بإعادة فسفرتها، وبذلك يمكن لجزيء واحد أن يُفسفَر، ويفكك، وتعاد فسفرته من جديد آلاف وحتى ملايين المرات في اليوم الواحد.

IV.III.II. الجزيئات الكِبَرِيَّة كمصدر للطاقة Macromolecules as a source for energy

تتطلّب الخلايا مصدراً مستمراً من الطاقة لإجراء العمليات والتفاعلات الحيوية. مع ذلك، تُبقي الخلية جزءاً ضئيلاً من الطاقة في متناولها (بشكل ATP) بينما يتم تخزين الطاقة في رابط C–C في الجزيئات الكِبَرِيَّة المكوّنة للطعام.

وتقرِنُ الخلايا بين الطاقة المتحررة من جزيء ATP، والناتجة أصلاً عن تحطيم الجزيئات الكِبَرِيَّة بعملية الفسفرة التأكسدية، وبين العمليات العديدة المتطلّبة للطاقة التي تجري في أنحاء وعُضيّات الخلية المختلفة. وتختلف كمية الطاقة المتحررة من الجزيئات الكِبَرِيَّة (أو القابلة للتخزين فيها) بحسب نوع الجزيء الكِبَري. فكمية الطاقة المتحررة من تحطيم /1/ غرام من الجزيئات الكِبَرِيَّة تساوي نحو:

- /4/ كيلو كالوري (حريرة) لكل غرام من السكاكر Carbohydrates.
- /4/ كيلو كالوري لكل غرام من البروتينات Proteins.
- /9/ كيلو كالوري لكل غرام من الدُّسُم Lipids.

وعندما يزيد ما نتناوله من المركبات الكِبَرِيَّة المختزنة للطاقة عن حاجتنا يتم خزن هذه الطاقة أولاً بشكل سكاكر في عديد السكاريد الغليكوجين في الكبد. فإذا تجاوز ذلك استطاعة الكبد على استيعاب الغليكوجين، فإن الطاقة الزائدة تُختَزن بشكل دسم في النسج الشحمية نظراً للقدرة العالية لجزيئات الأحماض الدسمة على خزن الطاقة.في الواقع، يكفي كامل مخزون الكبد من الغليكوجين حاجة الجسم من الطاقة لنحو 18 ساعة في حالات الصيام. فإذا استمر الصيام لأكثر من ذلك يبدأ تفكك الأحماض الدسمة المختزنة بشكل دسم، وتصدر رائحة غير محبّبة للفم نتيجة تشكّل مركّبات خلّونية ناتجة عن تفكك الأحماض الدسمة.

يشكّل الغلوكوز (وعموماً السكاكر Carbohydrates) المخزن الأول والأسهل للطاقة.فبمقابل أكسدة (احتراق) كل جزيء غلوكوز نحصل على 36 جزيء ATP. بينما تشكّل الدُّسُم Fats/Lipids عادةً

المصدر الثاني كمخزن للطاقة، فبمقابل أكسدة كل جزيء حمض دسم مؤلف من /18/ كربون، نحصل على /144/ جزيء ATP. وهكذا، تنتج جزيئة الدسم كمية من ATP أكثر بـ /1.5/ مرة مما تنتجه جزيئة الغلوكوز، بعد الأخذ بعين الاعتبار الفارق بعدد ذرات الكربون وعدد الروابط C–C بين الغلوكوز والحمض الدسم.

يحصل جزء من استقلاب الأحماض الدسمة في المتقدّرات منتجاً الطاقة. مع ذلك، لا بدّ من الإشارة إلى أنّه وفي العديد من حقيقيات النوى، تتم أكسدة الأحماض الدسمة إلى CO_2 وماء في الجُسَيْمات المؤكسدة Peroxisomes دون إنتاج الطاقة.

وتشكّل البروتينات المصدر الأخير للطاقة. وعادة لا يتم استهلاك بروتينات الكائن الحي إلا عند الحاجة الشديدة للطاقة (كما في حال أمراض السرطان التي تترافق مع الهزال الشديد). وأخيراً، فإن النوع الرابع من الجزيئات الكِبَرِيَّة وهو الدنا DNA والـ RNA لا يشكّل مصدراً للطاقة، بينما يتضمن الناقل الأوحد للطاقة في الخلية وهو ATP، كما ذكرنا آنفاً.

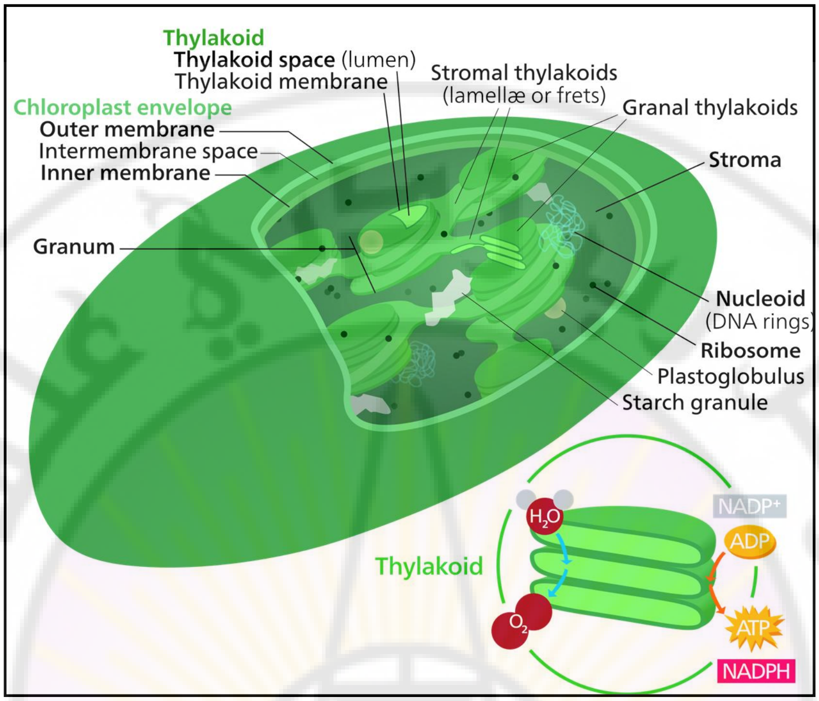
ملحوظة: تخزّن بعض بذور النباتات الطاقة اللازمة لإنتاشها في أحماض دسمة (زيوت). وحين تحين الفرصة للإنتاش، فإن البذور تحتوي على جُسَيْمات مؤكسدة تدعى بالجُسَيْمات المؤكسدة السكرية Glyoxysomes التي تقوم بتحويل الدسم المختزنة للطاقة أوّلاً إلى سكاكر تستخدمها البذور بشكل أسهل وأسرع لاستخلاص الطاقة خلال الإنتاش!

ثالثاً. الصانعات الخضراء وتفاعلات التركيب الضوئي

Chloroplasts & Photosynthesis

I.III. الصانعات الخضراء Chloroplasts

توجد الخلايا التي تقوم بالتركيب الضوئي في النسيج المتوسط Mesophyll Tissue في أوراق النباتات. تمتص جذور النباتات الماء وتنقله إلى الأوراق عبر أوعية الأوراق، كما يدخل غاز الكربون إلى الورقة عبر المسام Stomata. ويمكن لكل من الماء وغاز الكربون أن ينتشرا بشكل حر (بالانتشار البسيط) إلى داخل الصانعات الخضراء. ويحيط غشاء مضاعف بالصانعات الخضر ليشكّل ما يشبه السيتوبلازما داخل الصانعات تدعى بالسَّدى Stroma. كما يوجد غشاءٌ ثالثٌ ضمن السدى ويشكّل أكياساً مسطحة تدعى بالثالاكوئيدات Thylakoids، والتي يتكدّس بعضها فوق بعض لتشكّل القمحات Grana (مفردها قمحة Granum) (الشكل 8–2). تكون الفراغات بين الثالاكوئيدات المفردة متصلة بعضها ببعض مشكّلة ما يدعى بالفراغ الثالاكوئيدي Thylakoid Space. ويحتوي الغشاء الثالاكوئيدي مادة اليخضور التي تمتص الضوء.



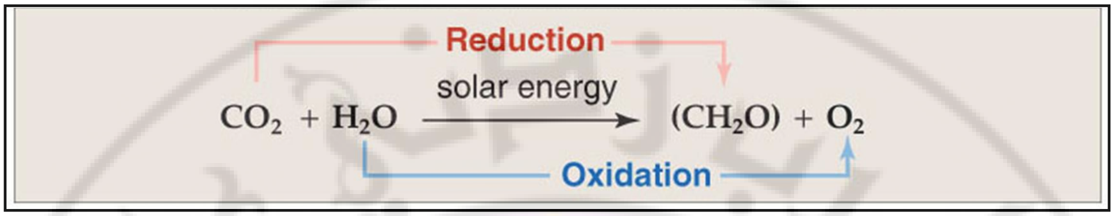
الشكل 8-2. البنية التشريحية للصانعات الخضراء.

تتحوّل في التركيب الضوئي طاقة الضوء إلى طاقة كيميائية تُختَزن مؤقتاً في جزيئات ATP، ومن ثم في جزيئات السكاكر التي يتم تركيبها (مثل السكاروز والنشاء).يحدث التركيب الضوئي في الصانعات الخضراء في كل من النباتات والطحالب وحيدة الخلية (الأوالي النباتية). وينتج عن التركيب الضوئي أيضاً غاز الأكسجين الذي يطلق في الهواء، وهو المصدر الأساسي لكل غاز الأكسجين في الهواء، كما أن السكاكر المنتجة هي المصدر الأساسي للطاقة في الكائنات غيرية التغذية. تتمكّن الكائنات ذاتية التغذية Autotrophs من القيام بالتركيب الضوئي، فهي تمتلك الإنزيمات الخاصة بذلك إضافةً إلى امتلاكها اليخضور Chlorophyll (أو أصبغة مشابهة لليخضور كالكاروتينات Carotenes)، التي تسمح بامتصاص الطاقة من أشعة الشمس، بينما لا تتمكّن الكائنات غيرية التغذية Heterotrophs من القيام بالتركيب الضوئي، بسبب عدم امتلاكها للإنزيمات الخاصة بتفاعلات التركيب الضوئي أو للأصبغة الملائمة لامتصاص طاقة الضوء.

إنّ تفاعلات التركيب الضوئي Photosynthesis هي تفاعلات إرجاع Reduction Reactions

كيميائياً، يمكن تعريف الأكسدة Oxidation على أنّها فقدان الإلكترونات والإرجاع Reduction على أنّه اكتساب الإلكترونات. أما في التفاعلات التساهمية داخل الخلية فيمكن تعريف الأكسدة بأنها فقدان ذرات الهيدروجين والإرجاع على أنه كسب ذرات الهيدروجين.بصورة عامة، فإن تفاعلات التركيب الضوئي هي

تفاعلات إرجاع تنتقل فيها ذرات (إلكترونات) الهيدروجين من الماء إلى غاز الكربون (عبر وسيط هو Nicotinamide Adenin Di nucleotide Phosphate) أو (NADP) مع أكسدة الماء وتحرير الأكسجين وتشكيل السكر (CH_2O).



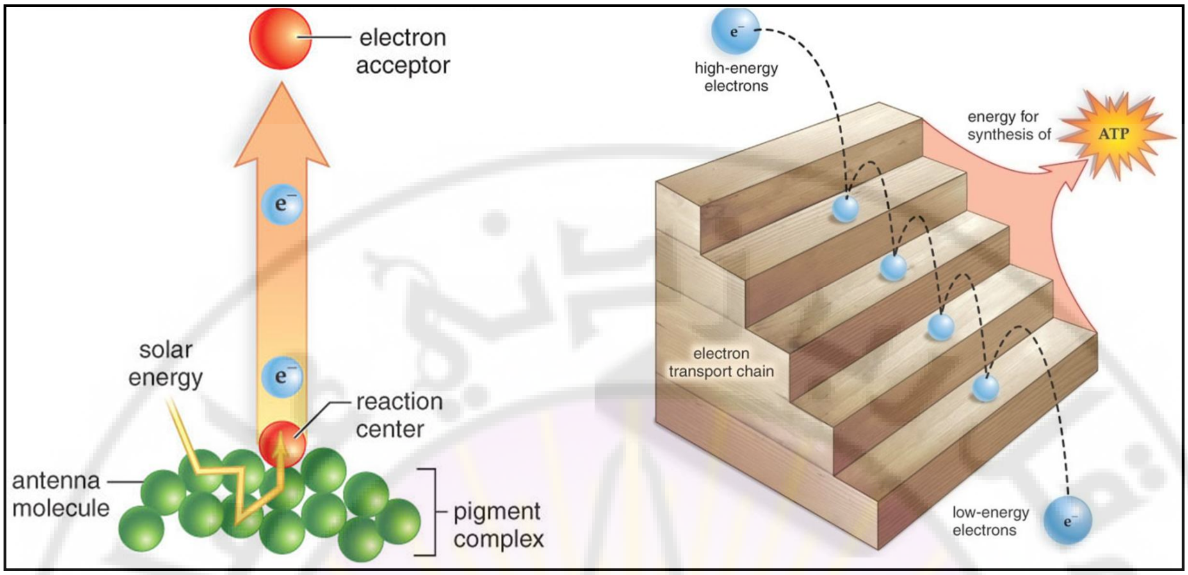
ويمكن تمييز مجموعتين رئيسيتين من التفاعلات المترافقة مع موضعين داخل الصانعات الخضر، هما الثالاكوئيدات والسدى.

تجري تفاعلات الضوء Light Reactions في الثالاكوئيدات عند توفّر طاقة الشمس (خلال النهار). وخلال ذلك، يقوم اليخضور بامتصاص طاقة الشمس واستخدامها لتنشيط إلكترونات جزيء الماء H_2O (الشكل 8–3). وتستخدم طاقة الإلكترونات المنشطة لإنتاج ATP، ويغادر غاز الأكسجين عبر مسام الأوراق، كما تؤخذ إلكترونات الماء المنشَّطة Energized Electrons وبروتون الماء من قبل مركب مساعد أنزيمي $NADP^+$ لإنتاج NADPH بعد اكتسابه لإلكترونين منشّطين إضافةً للبروتون:

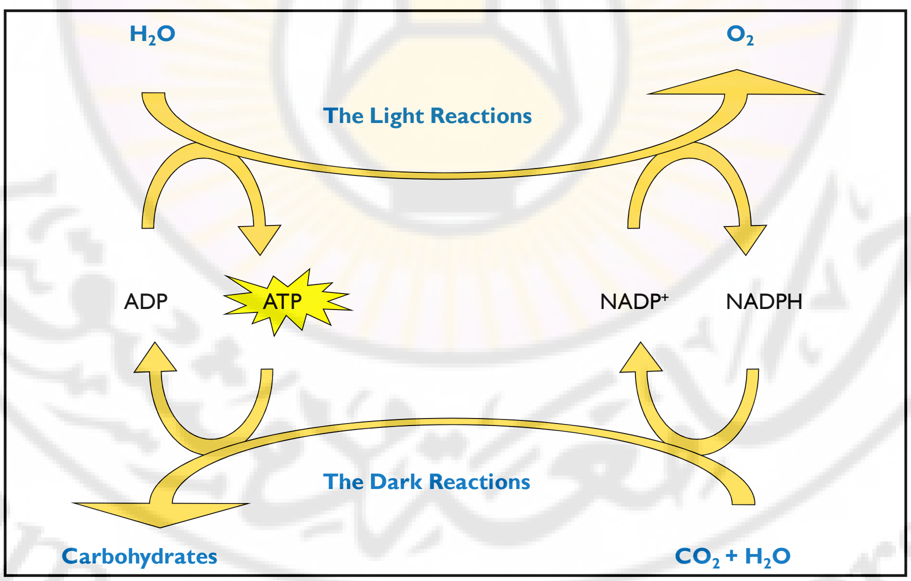
$$NADP^+ + 2e^- + H^+ \longrightarrow NADPH$$

وخلال ما يدعى بتفاعلات الظلام Dark Reactions (رغم أنها تجري أيضاً خلال النهار)، إذ تحدث تفاعلات حلقة كالفن Calvin Cycle المُرجِعة لغاز الكربون في السدى، إذ يُرجَع غاز الكربون من قبل NADPH إلى سكاكر تتحوّل لاحقاً إلى غلوكوز، كما ينتج عن هذه التفاعلات إعادة تشكيل $NADP^+$ الذي يستخدم ثانية. وتكون جزيئات ATP و NADPH المنتجة خلال تفاعلات الضوء ضرورية لإنجاز تفاعلات الظلام، وبحيث تقترن هذه التفاعلات بعضها مع البعض (الشكل 8–4).

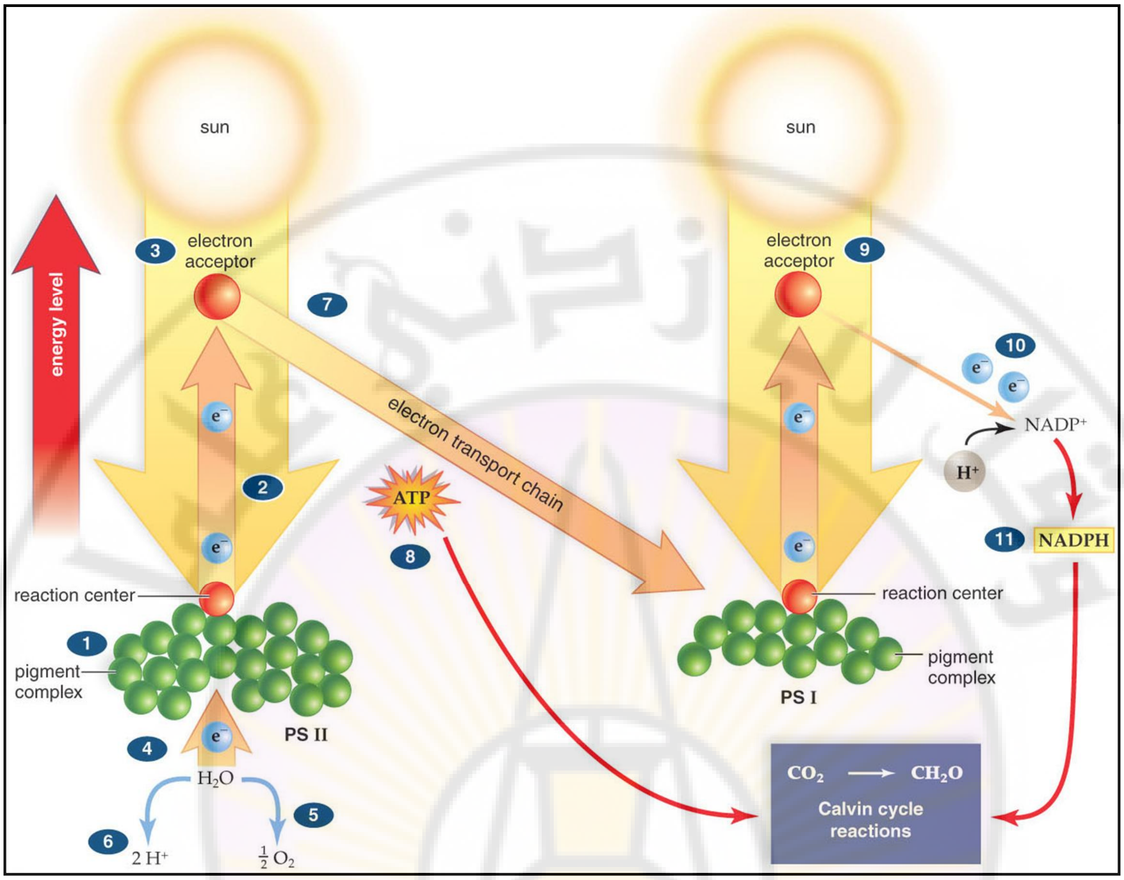
في الغشاء الثاليكوئيدي، تمتص جزيئات اليخضور طاقة أشعة الشمس وتشكّل معقّدين إنزيميين يعرفان بمعقّدي التركيب الضوئي /1/ و /2/ (Photosynthesis PS I & II) يقومان بتنشيط إلكترونات هيدروجين الماء ونقلها إلى مستويات طاقة أعلى (الشكل 8–5).يتم إيصال الإلكترونات عالية الطاقة إلى المستقبل النهائي ($NADP^+$)عبر سلسلة ناقلة للإلكترونات Electron Transport Chain، إذ يتحرر جزء من طاقة الإلكترون، ويُستخدم في إنتاج جزيئات ATP في كل مرة تنتقل فيها الإلكترونات من مركب إلى آخر عبر هذه السلسلة. ويوجد معقّد إنزيمي يدعى بالمعقّد المصطنع للـ ATP أو (ATP Synthase Complex) وهو بروتين يعمل كقناة أيّونيّة ويتوضع على الغشاء الثالاكوئيدي. وعند مرور أيّونات الهيدروجين عبر هذا المعقّد تنتج طاقة حركية تمكّن الإنزيم من إنتاج ATP بدءاً من ADP و Pi.



الشكل 8-3. تنشيط الإلكترونات عبر معقّدات التركيب الضوئي إذ ينتقل الإلكترون بعد تنشيطه، وامتصاصه جزءاً من طاقة الفوتونات الممتصة من قبل اليخضور، إلى مستوى طاقيّ أعلى (يسار) ليعود ويفقد جزءاً من طاقته على عدة مراحل عبر سلسلة نقل الإلكترون (يمين).



الشكل 8-4. تفاعلات الضوء والظلام أثناء التركيب الضوئي في النباتات.



الشكل 8−5. سلسلة نقل الإلكترونات في التركيب الضوئي.

ويمكن اختصار تفاعلات نقل الإلكترونات في التركيب الضوئي كما يأتي:

$$H_2O \longrightarrow 2H^+ + 2e^- + \frac{1}{2} O_2$$

كما يمكن تقسيم عمليات التركيب الضوئي إلى أربع مراحل:

1. امتصاص الضوء وتنشيط الإلكترونات.
2. انتقال الإلكترونات مما ينتج عنه تشكيل غاز الأكسجين من الماء، وإرجاع $NADP^+$ إلى NADPH، وتشكيل قوة تحفيز البروتون Proton Motive Force.
3. اصطناع جزيئات الـ ATP.
4. تحويل غاز الكربون CO_2 إلى سكاكر أو ما يدعى بتثبيت الكربون Carbon Fixation.

وتقترن جميع مراحل التركيب الضوئي الأربع بحيث تنتج المقدار المطلوب من السكاكر في النبات. وتتحفّز التفاعلات في المراحل /1−3/ ببروتينات تقع في الغشاء الثالاكوئيدي. بينما تضم بعض الإنزيمات غاز الكربون في سَدَى الصانعة الخضراء. وأخيراً، تتوضع الإنزيمات اللازمة لتصنيع السكاروز من السكاكر الثلاثية في سيتوبلازما الخلية النباتية، أي خارج الصانعات الخضراء.

يُستخدم جزء من جزيئات ATP المنتجة خلال تفاعلات الضوء إضافةً إلى NADPH في إرجاع غاز الكربون إلى سكّر ثلاثي هو غليسير ألدهيد 3 فوسفات (Glyceraldehyde 3 Phosphate or G3P) وذلك عبر تفاعلات إنزيمية مستهلكة للطاقة تتم ضمن سدى الصانعات تدعى بمجملها بحلقة كالفن Calvin Cycle.

ويمكن لـ G3P الناتج أن يتحوّل لاحقاً في سيتوبلازما الخلية النباتية إلى العديد من المركبات العضوية:

1. الغلوكوز فوسفات Glucose Phosphate الذي يسهم في تركيب السكاروز (سكر الطعام) وعديدي السكاريد (النشاء والسيللوز).
2. الأحماض الدسمة والغليسيرول، وهما المكونان الأساسيان للدُسُم.
3. وعند إضافة الآزوت، يمكن لـ G3P تشكيل الأحماض الأمينية، المكوّن الأساس للبروتينات.

رابعاً. المتقدّرات والفسفرة التأكسديّة

Mitochondria & Oxidative Phosphorylation

كما وجدنا في الفصل الثالث من هذا الكتاب، تمتلك المتقدّرات غشاءين اثنين يتألف كل منهما من طبقة ثنائية من الفوسفوليبيدات Phospholipids ومحتواها من البروتينات الغشائية. ويحدد الغشاء الخارجي Outer Membrane الحدود الناعمة للمتقدّرات. على العكس من ذلك، يمتلك الغشاء الداخلي Inner Membrane انخماصات عديدة جداً تدعى بالأعراف Cristae تجري على سطحها تفاعلات الفسفرة التأكسدية . وبذلك يحدد كلا الغشاءين الخارجي والداخلي حجرتين داخل المتقدّرات:

- الفراغ الغشائي البيني Intermembrane Space: بين الغشاء الخارجي والأعراف.
- والمطرس (اللُّحمة) Matrix: وهو الحجرة المركزية داخل المتقدّرات.

ويختلف عدد المتقدّرات في الخلايا بحسب حاجتها إلى الطاقة. فعادةً ما تحتوي الخلايا العضلية على عدد أكبر من المتقدّرات مقارنةً مع الخلايا الأخرى.من جهةٍ أخرى، تزيد انخماصات الغشاء الداخلي للمتقدّرات (الأعراف Cristae) بشكل كبير بزيادة سطح الغشاء وبحيث تزيد من عدد المعقّدات البروتينية على المنتجة للـ ATP على سطح الغشاء الداخلي. وعلى سبيل المثال، تكون مساحة الغشاء الداخلي في متقدّرات خلايا الكبد نحو خمسة أضعاف مساحة الغشاء الخارجي. وفي الواقع، فإنّ المساحة الكلية للأغشية الداخلية لمتقدّرات خلايا الكبد تبلغ نحو /17/ ضعف الغشاء السيتوبلازمي للخلية!زيادةً على ذلك، تحتوي المتقدّرات في خلايا العضلات الهيكلية وعضلة القلب على 3 أضعاف عدد الأعراف الموجودة في متقدّرات خلايا الكبد، وتعكس بذلك الحاجة العالية للطاقة في الخلايا العضلية.

I.IV. يحتوي الغشاء الداخلي للمتقدّرات على نسبة كبيرة من البروتينات الغشائية

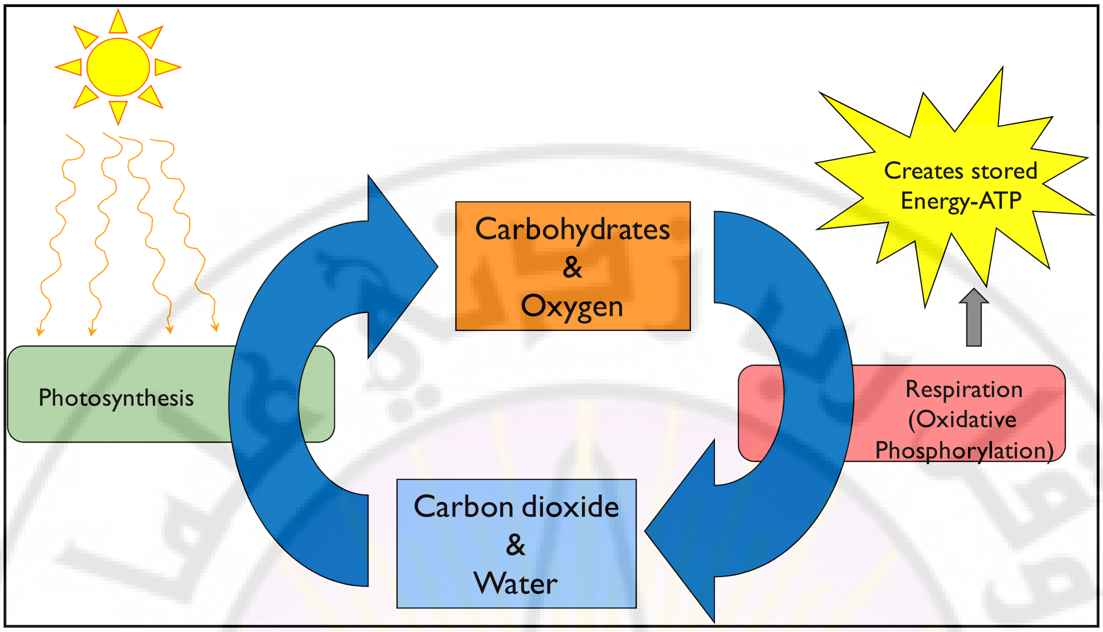
يحتوي الغشاء الخارجي للمتقدّرات على بروتين غشائي قنوي Channel Protein يدعى البورين Porin، تستطيع الأيّونات والجزيئات الصغيرة عبوره بشكل تلقائي.وعلى أنّ عبور بعض الجزيئات كبيرة الحجم مقيّدُ بالغشاء الخارجي، فإن الحاجز الأساسي لعبور الجزيئات بين الفراغ الغشائي البيني وبين المطرس هو الغشاء الداخلي والأعراف (انظر الفصل الثالث، الشكل 3-25).

تحتوي أعراف المتقدّرات على العديد من الجُسَيْمات الغنية بالبروتينات، منها معقّد اصطناع الطاقة ATP Synthase، والسلسلة الناقلة للإلكترونات (Electron Transport Chain (ETC، ومعقّدات أخرى تقوم بنقل الإلكترونات من مرّكب NADH إلى الأكسجين. من جهةٍ أخرى، تسمح العديد من البروتينات الناقلة على الغشاء الداخلي والأعراف بنقل المركبات التي لا يمكنها عبور الغشاء الداخلي، ومنها ADP و Pi، من الفراغ البيني إلى المطرس كما تسمح لـ ATP بعبور الغشاء من المطرس إلى الغشاء الداخلي. تشكّل هذه البروتينات جميعها ما يعادل /76%/ من الوزن الكلي للغشاء الداخلي، وهي نسبة أعلى من أي غشاء خلوي آخر!

II.IV. اقتران الفسفرة التأكسدية والتركيب الضوئي

Coupling Oxidative Phosphorylation & Photosynthesis

تقترن تفاعلات التركيب الضوئي التي تحصل فقط في الكائنات ذاتية التغذية مع تفاعلات الفسفرة التأكسدية التي تجري في متقدّرات حقيقيات النوى (في كل من النباتات والحيوانات)، بحيث تشكّل نواتج الفسفرة التأكسدية مستهلكات التركيب الضوئي، وبالعكس. وكما يبيّن الشكل 8-6، فإن السكاكر والأكسجين اللّذين يُنتجان خلال التركيب الضوئي يُستهلكان مرة أخرى في تفاعلات الفسفرة التأكسدية المؤكسدة للسكاكر. وينتج عن هذه التفاعلات الأخيرة غاز الكربون والماء، وهما المادتان الأساسيتان المستهلكتان في تفاعلات التركيب الضوئي.



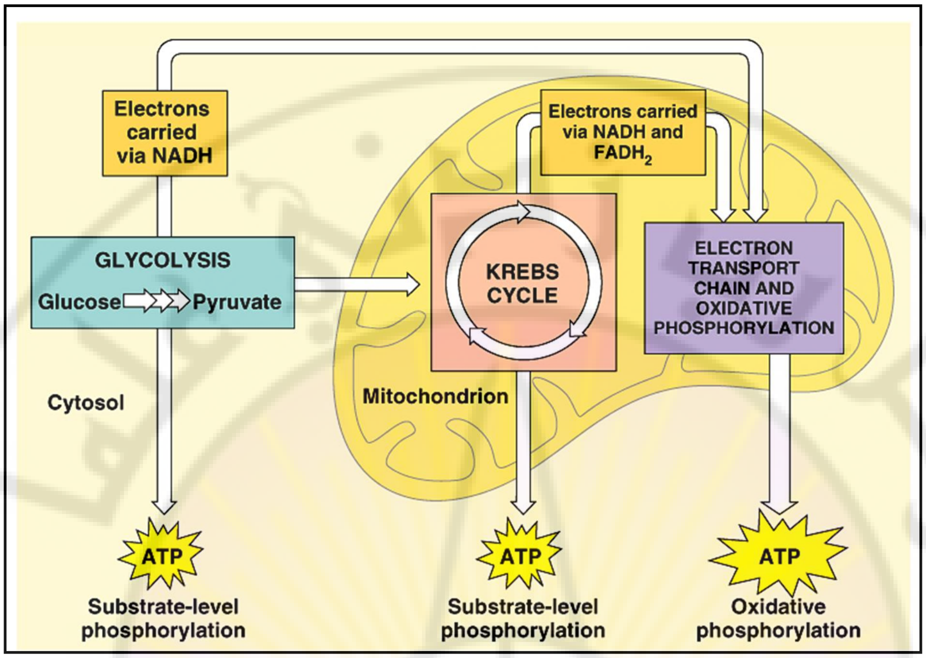
الشكل 8-6. اقتران الفسفرة التأكسدية في المتقدّرات مع التركيب الضوئي في الصانعات الخضراء.

III.IV. الفسفرة التأكسدية Oxidative Phosphorylation

في الفسفرة التأكسدية، يتم استقلاب الأحماض الدسمة والسكاكر (الغلوكوز بشكل رئيسي) بوجود الأكسجين إلى غاز الكربون CO_2 والماء H_2O، وتتحوّل الطاقة المتحررة من السكاكر إلى طاقة كيميائية Chemical Energy تختزن في فسفرة جزيئات ADP وإنتاج جزيئات الـ ATP (الشكل 8-7).

تحدث الخطوة الأولى لتحطيم الغلوكوز، التي تدعى تحلل الغلوكوز Glycolysis، في سيتوبلازما الخلية في كل من حقيقيات وطلائعيات النوى، ولا تتطلّب هذه الخطوة أي أكسجين، إلاّ أنها تُنتِج مقداراً قليلا فقط من الطاقة، بينما تتطلّب الخطوات النهائية لأكسدة الغلوكوز الأكسجين وتُنتِج الكمية الأكبر من الطاقة. تحدث هذه الخطوات الأخيرة في متقدّرات الخلايا حقيقيات النوى، بينما تتمّ الخطوات نفسها على الغشاء السيتوبلازمي للكائنات طلائعيات النوى.

تَنتُج جزيئات الـ ATP عن تحلّل الغلوكوز في السيتوبلازما والمتقدّرات في عدة خطوات تبدأ في سيتوبلازما الخلية عبر استقلاب الغلوكوز إلى مركّب ثلاثي الكربون هو البيروفات ومن ثم أكسدة البيروفات في حلقة كريبس Krebs Cycle (أو حلقة حمض الليمون) داخل المتقدّرات، وأخيراً في انتقال الإلكترونات والبروتونات خلال سلسلة انتقال الإلكترونات Electron Transport Chain (ETC) والفسفرة التأكسدية في الغشاء الداخلي للمتقدّرات.



الشكل 8-7. تحلّل الغلوكوز في سيتوبلازما والفسفرة التأكسدية في متقدّرات حقيقيات النوى.

ويمكن اختصار تفاعلات نقل الإلكترونات في الفسفرة التأكسدية كما يأتي:

$$2H^{+} + 2e^{-} + ½\ O_2 \longrightarrow H_2O$$

IV.IV. الاستقلاب الهوائي واللاهوائي للغلوكوز

Aerobic & Anaerobic Metabolism of Glucose

لا يحتاج تحلل الغلوكوز في سيتوبلازما الخلية للأكسجين وينتج عنه البيروفات. وفي غياب الأكسجين يكون المصدر الرئيسي لطاقة الخلية هو تحلل الغلوكوز إلى بيروفات، الأمر الذي تنتج عنه كمية قليلة جداً من الطاقة (جزيئتي ATP فقط لكل جزيئة غلوكوز!)، إضافة إلى حمض اللبن Lactic acid الذي ينشأ من البيروفات. يدعى ذلك بالاستقلاب اللاهوائي Anaerobic Metabolism للغلوكوز.

ملحوظة: يتراكم حمض اللبن في عضلات الجسم بعد الجهد الشديد والمتواصل، ويعطي شعوراً بالتعب والوهن. مع ذلك، فإن تحول البيروفات إلى حمض اللبن ضروري لأن حمض اللبن يصل إلى عضلة القلب ويتحول ثانية إلى البيروفات الذي يُكمل تفاعلات الأكسدة في متقدّرات عضلة القلب، وذلك بسبب ارتفاع تراكيز الأكسجين في خلايا عضلة القلب نسبةً إلى الخلايا العضلية الهيكلية.

أما في الاستقلاب الهوائي Aerobic Metabolism بوجود الأكسجين، فتكتمل أكسدة البيروفات الذي يدخل إلى داخل المتقدّرات وتنتج /36/ جزيئة ATPلكل جزيئة غلوكوز في سلسلة من التفاعلات التي تدعى بالتنفس الخلوي Cellular Respiration.

V.IV. خطوات التنفس الخلوي Steps of Cellular Respiration

يمكن تقسيم خطوات التنفس الخلوي إلى ثلاث مجموعات من التفاعلات (الشكل 8-8):

- أكسدة البيروفات والأحماض الدسمة إلى CO_2، والتي تقترن مع إرجاع NAD^+ إلى NADH والفلافين أدنين ثنائي النكليوتيد (Flavin Adenin Dinucleotid (FAD إلى $FADH_2$.
- نقل الإلكترونات من NADH و $FADH_2$ إلى الأكسجين، وإعادة توليد الشكل المؤكسد لكل من NAD^+ و FAD.
- جمع الطاقة المخزّنة في مدروج تراكيز البروتونات الكيميائي الكهربائي لاصطناع الـ ATP من قبل معقّد (ATP synthase) F0F1 في الغشاء الداخلي للمتقدّرات.

ملحوظة: يقوم الأكسجين بدور مستقبل نهائي للإلكترونات التي تنتج عن إرجاع NAD^+ و FAD، ولا يتدخّل الأكسجين في تفاعلات حلقة كريبس التي تتضمن أكسدة البيروفات. مع ذلك، فبغياب الأكسجين تتوقف حلقة كريبس عن العمل بسبب نفاد NAD^+ و FAD!

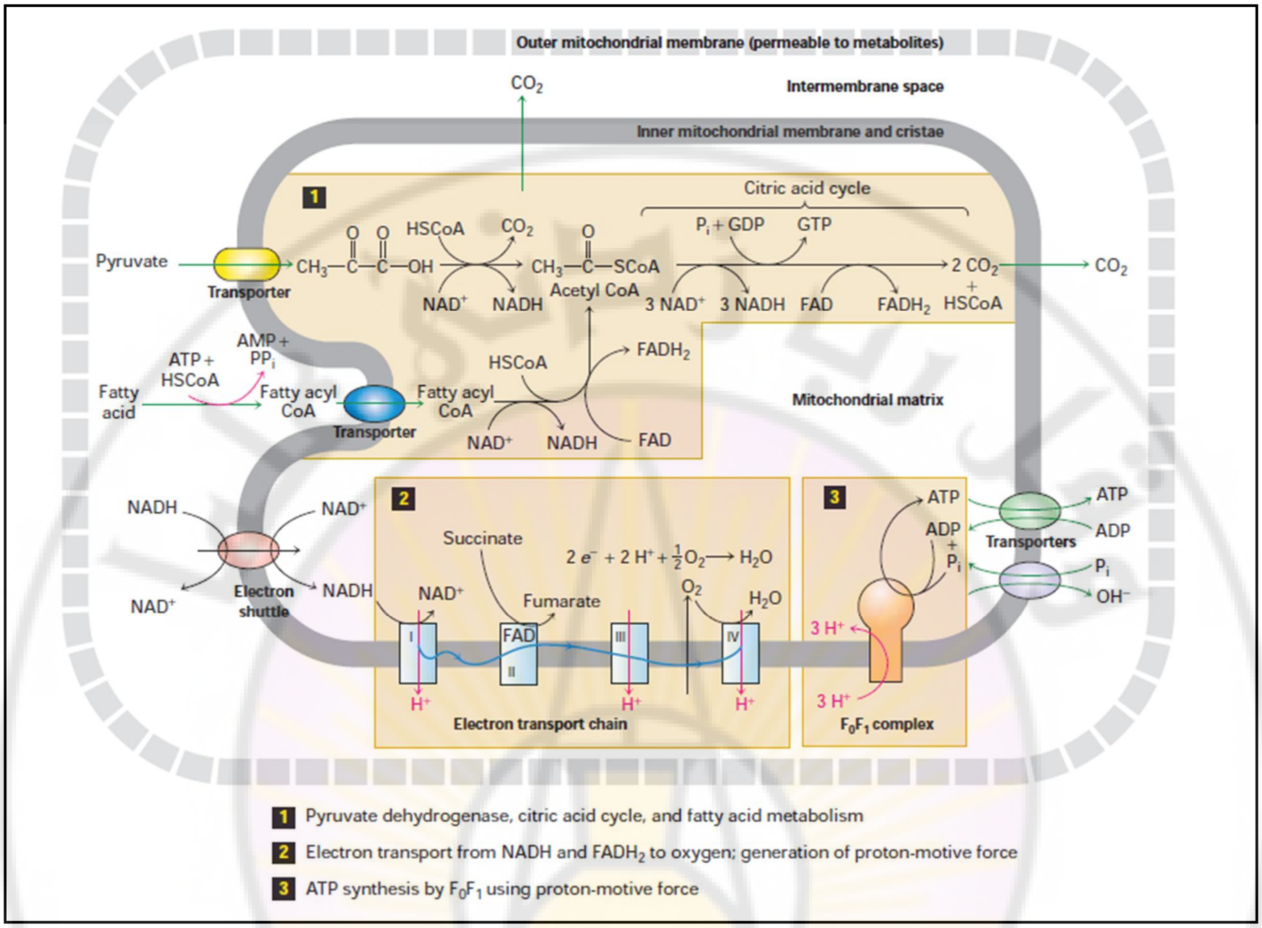
يتحرّر جزء من الطاقة المنتجة خلال التنفس بشكل حرارة

تُختَزَن معظم الطاقة الحرّة المتحرّرة خلال عملية أكسدة الغلوكوز إلى CO_2 في التميمين الإنزيميين Coenzymes: NADH و $FADH_2$ المتشكّلين خلال تحلل الغلوكوز وحلقة كريبس. وتتحرّر الإلكترونات خلال التنفس من هذين التميمين وتنتقل إلى الأكسجين لتشكّل الماء تبعاً للتفاعلين التاليين:

$$NADH + H^+ + \frac{1}{2} O_2 \longrightarrow NAD^+ + H_2O$$

$$FADH_2 + \frac{1}{2} O_2 \longrightarrow FAD + H_2O$$

إن هذه التفاعلات هي مطلقة للطاقة Exergonic بقوّة إذ ينتج /52.6/ كيلو حريرة لكل جزيء NADH و /43.4/ كيلو حريرة لكل جزيء $FADH_2$.وفي الواقع، فإن تحوّل كل جزيء غلوكوز إلى CO_2 عبر تحلل الغلوكوز في السيتوبلازما واحتراق البيروفات في حلقة كريبس يعطي /10/ جزيئات NADH و جزيئتين $FADH_2$. وتعطي أكسدة هذين التميمين طاقة كلية تبلغ /613/ كيلو حريرة لكل جزيء غلوكوز، يُستخدم جزء منها للتحكم بحرارة الجسم.



الشكل 8-8: الخطوات الثلاث الرئيسية للتنفس الخلوي Cellular Respiration الذي يحدث في متقدّرات حقيقيات النوى. تبدأ الخطوة الأولى بأكسدة البيروفات في حلقة كريبس عبر سلسلة من التفاعلات المتواسطة بالإنزيمات (كما تتأكسد بطريقة مشابهة الأحماض الدسمة)، وتُعنى الخطوة الثانية بنقل الإلكترونات من الشكل المرجَع لـ NADH (والناتج عن الخطوة الأولى) إلى الأكسجين، بينما تتعلّق الخطوة الثالثة بإنتاج الـ ATP. يتبيّن في الشكل نفوذية الغشاء الخارجي للمتقدّرات، بينما الغشاء الداخلي فهو كتيم لا يتم تبادل الأيّونات والجزيئات الأخرى خلاله إلا عن طريق بروتينات غشائية تعمل كنواقل نوعية (مثل البروتين الناقل لـ ATP والـ ADP) أو مضخات (مثل مضخات البروتون في ETC).

VI.IV. ضخ البروتونات وتوليد قوة تحفيز البروتون (H^+)

Proton Pumping & Generation of Proton Motive Force (PMF)

يسمح نقل البروتونات التدريجي (خطوة بخطوة) خلال سلسلة نقل الإلكترونات ETC على الغشاء الداخلي للمتقدّرات بتحرّر الطاقة من NADH و $FADH_2$ بشكل زيادات صغيرة يتم تخزينها بشكل يصطلح عليه بـ "قوّة تحفيز البروتون" أو Proton Motive Force.

وفي مواقع عدّة خلال نقل الإلكترونات من NADH إلى الأكسجين، يتم ضخ البروتونات من مطرس المتقدّرات إلى الفراغ البيني بين الغشاءين الداخلي والخارجي. يؤدّي هذا النقل الفعال Active Transport للبروتونات إلى تشكيل مدروج تراكيز للبروتونات Proton Concentration Gradientبحيث يكون تركيز البروتونات أعلى في الفراغ البيني من تركيزها في المطرس. وعلى اعتبار أن الغشاء الداخلي للمتقدّرات غير نفوذ للبروتونات فإن درجة حموضة (باهاء) المطرس تصبح أعلى منها في الفراغ البيني.يؤدّي ذلك أيضاً إلى تشكيل كمون كهربي Electrical Potential عبر الغشاء الداخلي، بحيث يكون المطرس أكثر سلبية من الفراغ البيني.

إن أحد أهم الاكتشافات في بيولوجيا الخلية هو أنّ الصانعات الخضراء والمتقدّرات وحتى الجراثيم، جميعها يستخدم الآلية نفسها، والمسمّاة بالتناضح الكيميائي Chemiosmosis، لتوليد جزيئات ATP من ADP و Pi.وفي التناضح الكيميائي، يقود كلّ من مدروج تراكيز البروتونات والكمون الكهربي عبر الأغشية عمليات اصطناع جزيئات ATP، ويطلق على مجموع العمليتين مصطلح /قوة تحفيز البروتون PMF/.

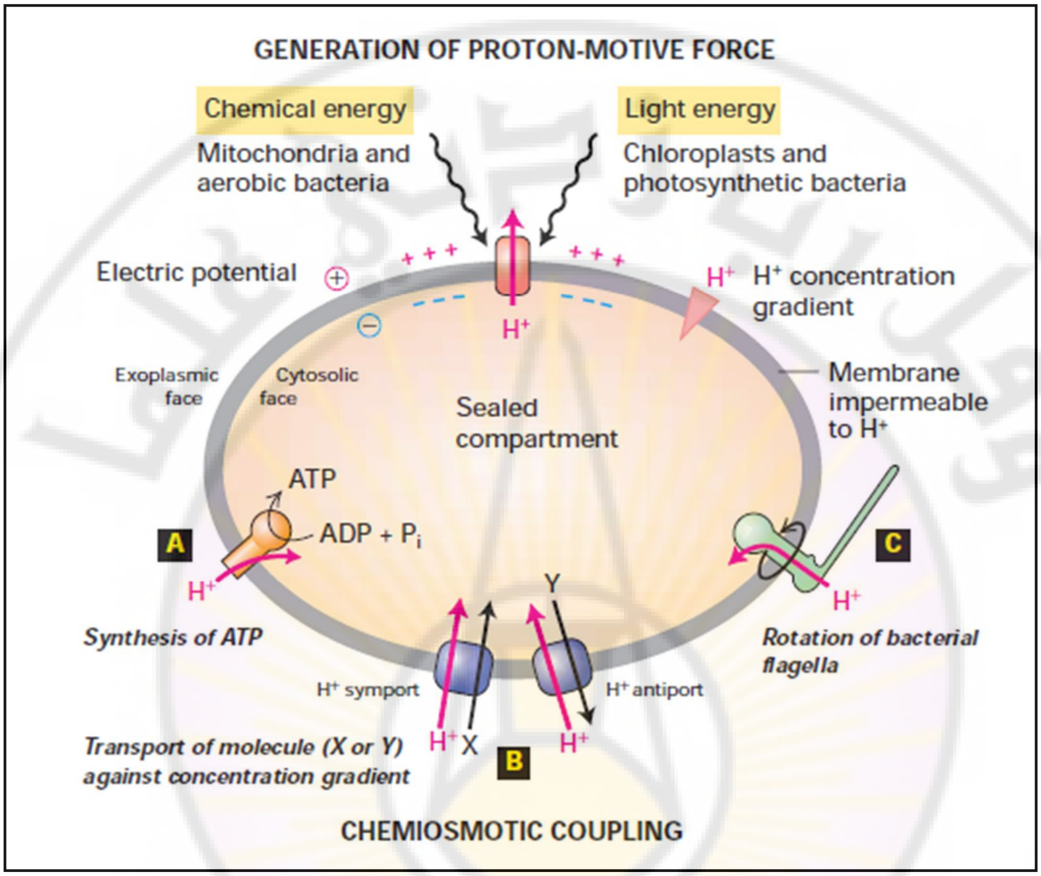
يحدث التناضح الكيميائي فقط في حجرات محكمة الإغلاق ومقيّدة بالأغشية وغير نفوذة للبروتونات (أيّونات الهيدروجين H^+). وتتولّد قوة تحفيز البروتون عبر حركة الإلكترونات من مستويات طاقة أعلى إلى مستويات أدنى من خلال حوامل للإلكترونات مرتبطة بالأغشية Membrane–Bound Electron Carriers.

في المتقدّرات والجراثيم غيرية التغذية، تنتقل الإلكترونات من جزيء NADH (وهو الشكل المُرجَع من النيكوتيناميد أدنين ثنائي النكليوتيد وينتج عن استقلاب السكاكر والأحماض الدسمة) إلى الأكسجين O_2، وبحيث يكون الأكسجين هو المُتلَقي النهائي للإلكترونات Final Electron Acceptor. وفي الغشاء الثاليكوئيدي للصانعات الخضر، تقوم طاقة إلكترونات الضوء بنزع الإلكترونات من جزيئات الماء (بحيث تشكّل غاز الأكسجين) وتقوم بتحريض حركتها إلى النواقل الإلكترونية الأخرى، ولا سيّما$NADP^+$. وفي النهاية تُمنَح هذه الإلكترونات إلى غاز الكربون من أجل اصطناع السكاكر.

وتتضمّن جميع هذه العمليات سواء في المتقدرات أم في الصانعات الخضر، نواقل إلكترونية بروتينية تُزاوج بين نقل الإلكترون وضخ البروتونات عبر الأغشية، ودائماً من الطرف السيتوبلازمي إلى الطرف المقابل للغشاء، منتجة بذلك قوة تحفيز البروتون PMF. ودائما، يمتلك الوجه السيتوبلازمي شحنة سالبة نسبة إلى الطرف الآخر للغشاء.

وبالإضافة إلى تحفيز اصطناع الـ ATP، يمكن لقوة تحفيز البروتون PMF أن تزود بالطاقة اللازمة لنقل الجزيئات الصغيرة عبر الغشاء بشكل يعاكس مدروج التراكيز (نقل فعال Active Transport). على سبيل المثال، يحفّز البروتين الناقل بالتوازي للبروتونات والسكاكر قبط Uptake سكر اللاكتوز لدى بعض الجراثيم.

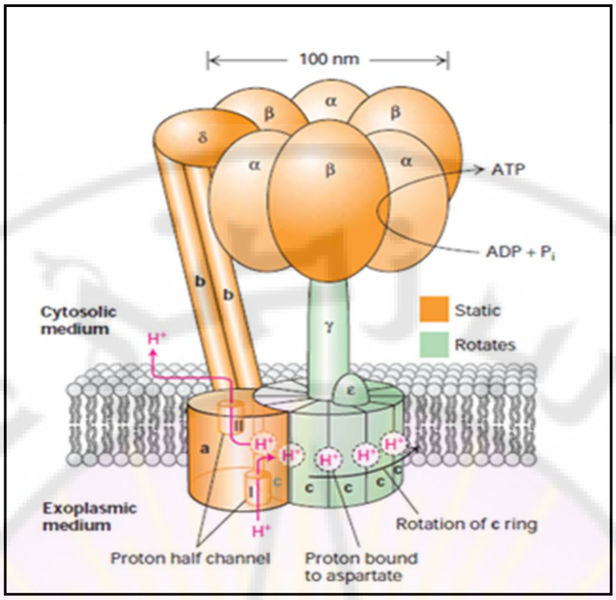
كما تحفّز النواقل المتعاكسة Antiporters المحفَّزَة بالبروتونات تراكم الأيّونات والسكاروز في الفجوات المركزية للنباتات،ويُحفّز PMF دوران السوط لدى الجراثيم (الشكل 8-9).



الشكل 8-9: قوّة تحفيز البروتون PMF. يُستفاد من الطاقة المتحرّرة خلال نقل الإلكترونات الناتجة عن أكسدة البيروفات في حلقة كريبس بضخ البروتونات من مطرس المتقدّرات إلى الفراغ الغشائي البيني. ويشكل هذا فارقاً كبيراً في تراكيز البروتونات على طرفي الغشاء إضافةً إلى فارق في الكمون الكهربي بوجود البروتونات الموجبة خارج الغشاء وتشكّل شحنة سالبة نسبياً داخل مطرس المتقدّرات. ويدعى مجموع ذلك بالكمون الكهربي الكيميائي Electrochemical Potential. يحرّض ذلك البروتونات للعودة إلى المطرس، والتي تحصل إما عبر المعقّد المصطنع لـ ATP وإمّا عبر معقّدات بروتينية أخرى تحرّض حركة السياط ودخول اللاكتوز في الجراثيم.

خامساً. بنية إنزيم ATP Synthase

إنّ لإنزيم اصطناع ATP، أو معقّد F0F1، جزأين رئيسيين هما F0 و F1، كلاهما يحتوي على بروتينات متعدّدة.يحتوي F0 على ثلاثة أنماط من البروتينات تدعى a و b و c.ويكون الجزء F1 منحلاً بالماء ويحتوي على 5 عديدات ببتيد (الشكل 8-10).



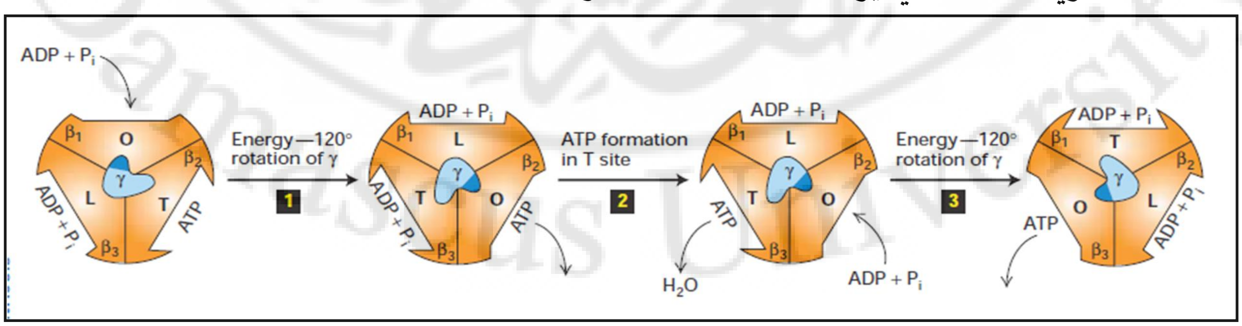
الشكل 8−10. بنية معقّد ATP Synthase.

يؤدي دوران المعقّد F0 إلى تبدّل في شكل المعقّد F1

يؤدي مرور البروتونات عبر المعقّد F0 إلى تغيّر في شكل الموقع الرابط للنكليوتيدات في الجزء F1. وعبر هذه الآلية، ترتبط جزيئات ADP و Pi بالموقع الرابط لهما في F1، ثم يحدث تغير في شكل الموقع الرابط بحيث يجبر ADP و Pi على الارتباط معاً لإنتاج ATP.

ويسبّب دوران الجزء γ من المعقّد F0 نسبة إلى المعقّد السداسي F1 إلى تحوّل الموقع الرابط للنكليوتيد في F1 بين ثلاثة أشكال (الشكل 8−11):

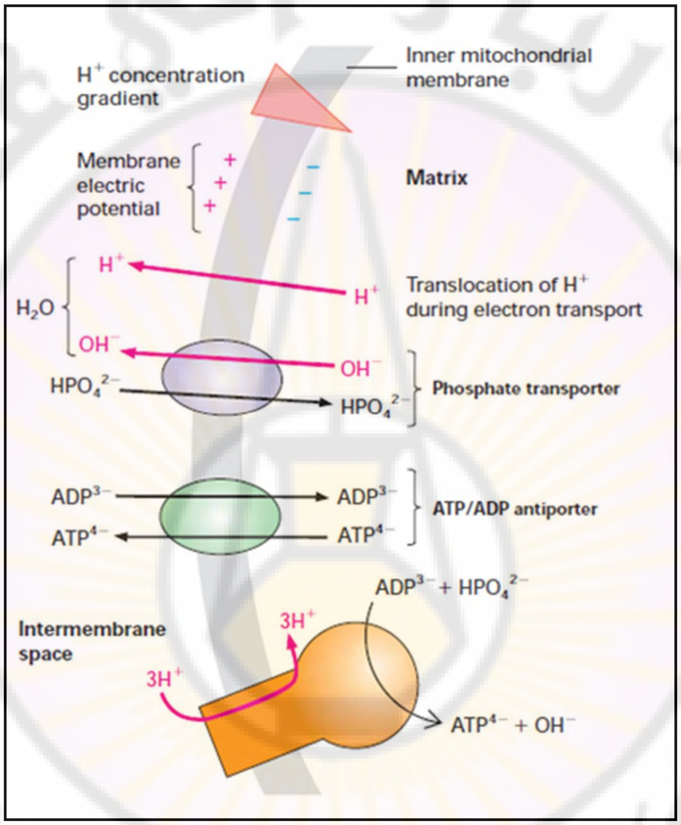
- الشكل (Open) O: الذي يرتبط بالـ ATP بشكل سيئ وبـ ADP و Pi بشكل ضعيف.
- الشكل (Low) L: الذي يرتبط بقوة أكثر مع ADP و Pi.
- الشكل (Tight) T: الذي يرتبط بـ ADP و Pi بشكل قوي جداً بحيث إنهما يُنتجان بشكل تلقائي جزيء ATP الذي يرتبط بالشكل T أيضاً بقوة.



الشكل 8−11. التغير في شكل المعقّد السداسي F1 في الإنزيم المصطنع لـ ATP بين الحالات الثلاث (O و T و L).

تتحكّم قوة تحفيز البروتون PMF بتبادل ATP و ADP عبر الغشاء الداخلي للمتقدّرات

إضافةً إلى تحريض اصطناع الـ ATP، يحرّض PMF أيضاً تبادل الـ ATP المتشكّل عبر الفسفرة التأكسدية داخل مطرس المتقدرات مع ADP و Pi الموجودين في الفراغ بين الغشاءين.وهذا التبادل ضروري لاستمرار الفسفرة التأكسدية، وهو متواسط من قبل بروتينين هما: ناقل متعاكس Antiporter للفوسفات والهيدروكسيل، وناقل عكسي لـ ATP و ADP (الشكل 8-12).



الشكل 8-12. يبيّن النقل على طرفي غشاء المتقدّرات والمحرّض بقوة تحفيز البروتونات PMF. يتم تبادل الهيدروكسيل بشكل معاكس للفوسفات اللاعضوية، ويتم تبادل الـ ADP بشكل معاكس لـ ATP، إضافةً إلى اصطناع الـ ATP المحرّض بعودة دخول البروتونات من الفراغ البيني إلى مطرس المتقدّرات.

تستخدم المتقدّرات والجراثيم والصانعات الخضر نفس الآليات لإنتاج الطاقة!

تستخدم المتقدرات والصانعات الخضر والجراثيم نفس النمط من البروتينات الغشائية تشكّل في مجموعها معقّد F0F1 (الشكل 8-13). وفي جميع الأحوال، يتوضع ATP Synthase على الغشاء بحيث يكون الجزء F1 منه، والذي يحفّز إنتاج ATP، على الوجه السيتوبلازمي للغشاء (المطرس بالنسبة للمتقدّرات، والسدى بالنسبة للصانعات الخضراء). وهكذا، فإن ATP يصطنع دائماً على الوجه السيتوبلازمي للغشاء.

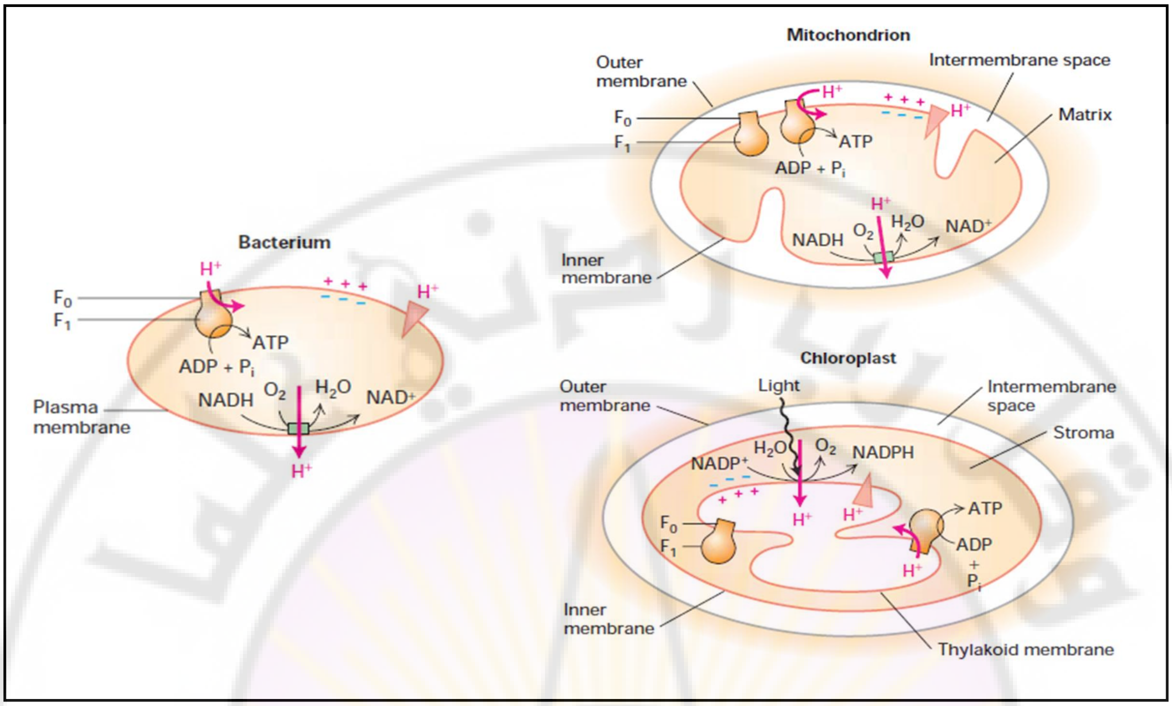
تتدفّق البروتونات دائماً خلال معقّد ATP Synthase من الوجه المقابل للغشاء إلى الوجه السيتوبلازمي مدفوعة:

- بمدروج تراكيز البروتونات، إذ يكون تركيز البروتونات أعلى في الوجه غير السيتوبلازمي من الوجه السيتوبلازمي للغشاء.
- وأيضاً بالكمون الكهربي للغشاء، إذ يكون الوجه غير السيتوبلازمي موجباً بالنسبة للوجه السيتوبلازمي الذي يكون أكثر سلبية.

وفي الصانعات الخضراء، تتحرّك الإلكترونات خلال سلسة نواقل الإلكترون إلى أن تصل إلى المستقبل النهائي للإلكترونات وهو $NADP^+$بحيث يتم إرجاعه إلى NADPH.

ويقترن نقل الإلكترونات في الصانعات الخضراء بحركة البروتونات من السدى إلى لمعة الثالاكوئيدات، بحيث يشكّل أيضاً مدروجاً لتراكيز البروتونات عبر الغشاء الثالاكوئيدي (درجة حموضة السدى أعلى من درجة حموضة اللمعة). وهذه العملية هي شبيهة جداً بقوة تحفيز البروتون في الغشاء الداخلي للمتقدّرات خلال نقل الإلكترونات اللاحق لأكسدة الغلوكوز في المتقدّرات.

أما في الجراثيم، فيجري نقل الإلكترونات عبر سلسلة نواقل متوضّعة على الغشاء السيتوبلازمي، وبحيث يكون مدروج تراكيز البروتونات أعلى خارج الخلية الجرثومية من داخلها، ليصبح كمون الغشاء السيتوبلازمي أكثر إيجابية خارج الخلية من داخلها.



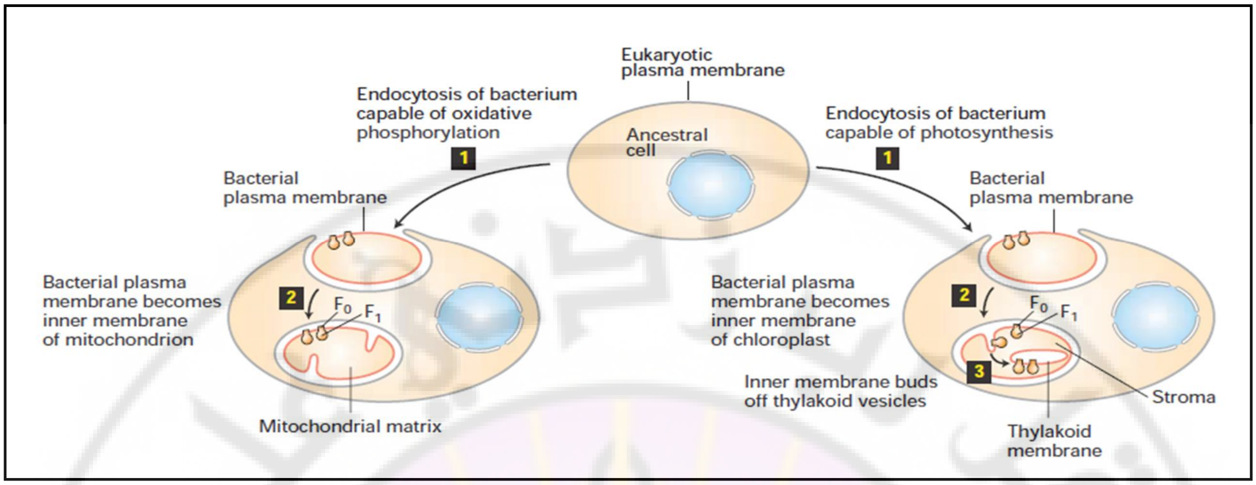
الشكل 8–13. قوة تحفيز البروتونات واصطناع الـ ATP في كل من المتقدّرات (يمين أعلى) والصانعات الخضراء (يمين أسفل) والجراثيم (يسار). وتُلحظ الآليات المتشابهة جداً في ضخ البروتونات إلى الوجه غير السيتوبلازمي وتشكّل الكمون الكيميائي الكهربي، ومن ثمّ عودة البروتونات إلى الوجه السيتوبلازمي عبر معقّدات اصطناع الـ ATP.

فرضية التعايش الداخلي Endosymbiont Hypothesis

يقترح هذه التشابه الكبير بين المتقدرات والصانعات الخضر والجراثيم وجود أصل تطوري مشترك لهذه العضيّات والكائنات. في الواقع، وفي بعض الجراثيم القادرة على التركيب الضوئي، يحدث التركيب الضوئي والفسفرة التأكسدية على نفس الغشاء!

وقد أدّى تحليل تتاليات الدنا لكل من المتقدرات والصانعات (الذي أظهر تشابهاً بين دنا DNA المتقدّرات والصانعات وبعض الجراثيم) إلى اقتراح فرضية التعايش الداخلي Endosymbiont Hypothesis، والتي تقول إنّ المتقدرات والصانعات قد ظهرتا باكراً خلال تطور الخلايا حقيقيات النوى عبر إدخال جراثيم إلى داخل الخلية قادرة على القيام بالفسفرة التأكسدية والتركيب الضوئي إلى داخل الخلية، على الترتيب.

وتبعاً لفرضية التعايش الداخلي، فإن الغشاء الداخلي للمتقدرات نشأ من الغشاء البلازمي للجراثيم مع كون الجزء F1 لمعقّد ATP synthase على الوجه السيتوبلازمي متوجهاً نحو فراغ المطرس داخل المتقدرات. وبشكل مماثل، فإن الجزء F1 يكون على الوجه السيتوبلازمي للغشاء الثالاكوئيدي متوجهاً نحو السدى في الصانعات! (الشكل 8–14).

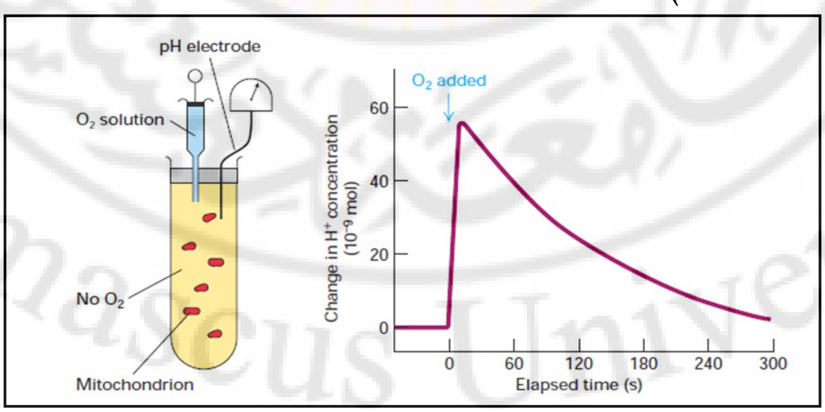


الشكل 8-14. **فرضية التعايش الداخلي المفسّرة لأصل المتقدّرات والصانعات الخضر في حقيقيات النوى.**

تجربتان داعمتان

التجربة الأولى: تغيّر درجة حموضة الوسط بعد ضخ الأكسجين إلى متقدّرات معزولة

إذا عزلنا متقدّرات في وسط ما، فعند إضافة الأكسجين إلى الوسط نجد أن درجة حموضة الوسط قد انخفضت بشكل سريع (أي ارتفعت تراكيز أيّونات الهيدروجين). يفسَّرُ ذلك بحركة البروتونات من المطرس إلى الفراغ البيني وثم إلى خارج المتقدّرات عبر المسام في الغشاء الخارجيوخلال أقل من دقيقة، يعود تركيز أيّونات الهيدروجين إلى الانخفاض مرة أخرى إلى أن يصل إلى مستواه قبل ضخ الأكسجين في الوسط.يُفسَّر ذلك بعودة دخول البروتونات عبر معقّد ATP synthase إلى المطرس وتوليد الـ ATP. ويبيّن التغير في درجة الحموضة أن نحو /10/ بروتونات تنتقل من المطرس لكل شفع من الإلكترونات ينتقل من NADH إلى الأكسجين! (الشكل 8-15).

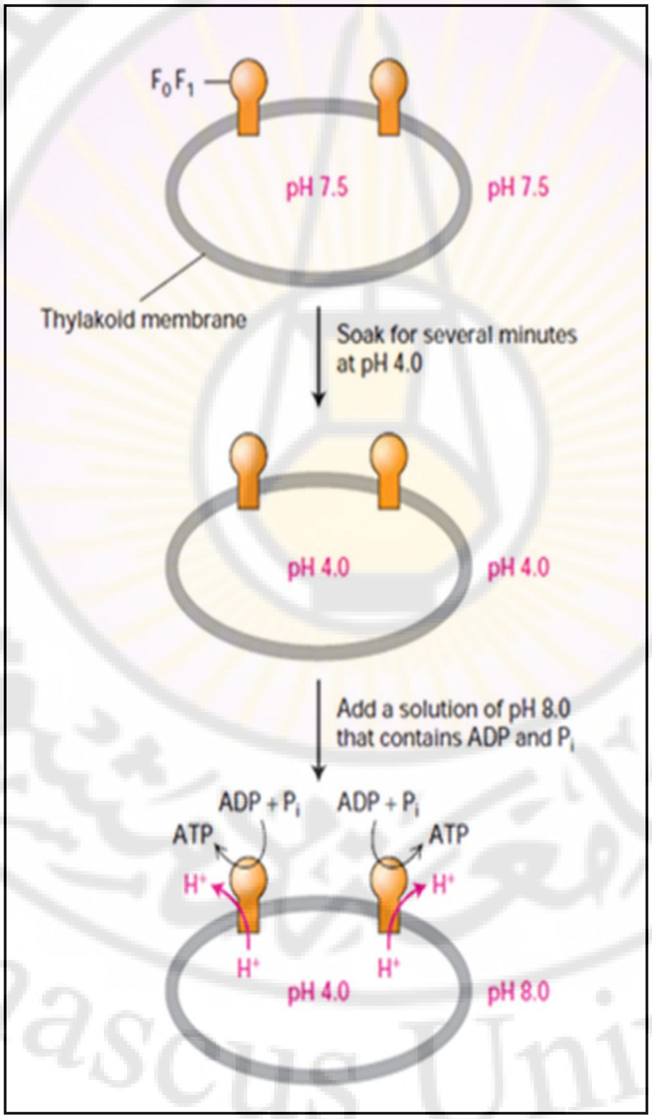


الشكل 8-15. **يبيّن ارتفاع تراكيز أيّونات الهيدروجين السريع بعد إضافة الأكسجين للوسط الحاوي على المتقدّرات، ومن ثم الانخفاض التدريجي لأيّونات الهيدروجين والمفسّر بعودة الأيّونات إلى داخل مطرس المتقدّرات.**

التجربة الثانية: تحريض اصطناع الـ ATP عبر تغيير تراكيز البروتونات

في عام 1961 قام العالم Peter Mitchell بعزل حويصلات من ثالاكوئيدات الصانعات الخضراء في النبات إذ قام بحضنها أولاً في وسط درجة حموضته /7.5/، وثانياً في وسط درجة حموضته /4.0/، وثالثاً في وسط درجة حموضته /8.0/، مع إضافة ADP و Pi (الشكل 8-16).

نتج عن التجربة تكوّن ATP، وظهرت لأول مرة نظرية التناضح الكيميائي Chemiosmosis، التي فسّرت اعتماد الإنزيم المصطنع للـ ATP (ATP Synthase) بعمله على تشكّل مدروج من البروتونات التي تسبب تغير في شكل الإنزيم وتحرّض فعاليته الإنزيمية في اصطناع الـ ATP.



الشكل 8-16. تجربة Peter Michell.

سادساً. التحكّم في معدّل الفسفرة التأكسدية

Control of Oxidative Phosphorylation Rate

I.VI. تعتمد سرعة الأكسدة في المتقدرات على مستويات الـ ADP

يمكن للمتقدرات أن تؤكسد $FADH_2$ و NADH طالما كان هنالك مصدر لـ ADP و Pi لتوليد ATP. وتعرف هذه العملية بالتحكم بالتنفس Respiratory Control. وإذا لم تنته قوة تحفيز البروتون PMF في اصطناع الـ ATP من ADP و Pi، فإن كلاً من مدروج تراكيز البروتون وكمون الغشاء الكهربي سوف يزداد إلى مستويات عالية جداً. وفي هذه النقطة، فإن ضخ مزيدٍ من البروتونات عبر الغشاء الداخلي يحتاج إلى كمية كبيرة من الطاقة. وهكذا، ينحصر عادةً تقارن أكسدة NADH والمواد الأخرى مع إنتاج ATP.

وعندما تكون مستويات الطاقة (ATP) كافية، كما في حال غياب النشاط العضلي والذهني والنوم أو حتى الكسل، تنخفض مستويات الـ ADP في الخلية بشكل كبير نتيجة قلّة صرف الطاقة وتوليد ADP من ATP. إنّ النتيجة المباشرة لذلك تكون في توقّف اصطناع الـ ATP، ومن ثمّ إغلاق الطريق أمام مرور البروتونات عبر معقّد ATP Synthase وتراكم البروتونات في الفراغ البيني وتثبيط حلقة كريبس، وأخيراً تثبيط أكسدة الغلوكوز. أما النتيجة غير المباشرة، فتكون بتراكم السكاكر والدسم غير المستقلب والذي ينعكس بالبدانة في حال الغياب الطويل للنشاط الفيزيائي والذهني. بمعنى آخر، تتحسّس المتقدّرات حاجة الخلية من الطاقة فتعمل على أكسدة السكاكر والدسم طالما هنالك نشاط خلوي متطلّب لـ ATP ومنتج لـ ADP، بينما تتوقف أكسدة الجزيئات الكِبَرِيَّة حين توفر الحد الكافي من الطاقة.

II.VI. مزيلات الاقتران Uncouplers

تؤدّي بعض السموم، والمسمّاة مزيلات الاقتران Uncouplers، إلى جعل الغشاء الداخلي للمتقدّرات نفوذاً للبروتونات. إنّ أحد الأمثلة على ذلك هو مركّب منحلّ بالدسم 2,4-dinitrophenol (DNP)، ويُمكنه الارتباط العكوس وتحرير البروتونات ونقلها عبر الغشاء الداخلي من الفراغ البيني إلى المطرس. ونتيجةً لذلك، يُبدّد DNP قوة تحفيز البروتون بتحطيم مدروج تراكيز البروتونات والكمون الكهربي على طرفي الغشاء الداخلي للمتقدّرات.وتُلغي مزيلات الاقتران، مثل DNP، اصطناع الـ ATP، وتسمح لأكسدة NADH بالحدوث بغض النظر عن مستويات ADP. وتتحوّل الطاقة المتحرّرة من أكسدة NADH في حضور DNP بشكل كلّي إلى حرارة. ويُستفاد من عدد من مزيلات الاقتران في بعض برامج الحمية، ومنها مركب DNP!

تحتوي متقدّرات النسج الشحمية السمراء Brown Fat على مزيل اقتران طبيعي للفسفرة التأكسدية

تتخصّص النسج الشحمية السمراء، التي يكون لونها أميل للسمرة لكثرة محتواها من المتقدّرات، في إنتاج الحرارة. على العكس من ذلك، تتخصّص النسج الشحمية البيضاء في خزن الشحوم وتحتوي نسبياً عدداً قليلاً من المتقدّرات. ويحتوي الغشاء الداخلي لمتقدّرات خلايا النسج الشحمية السمراء على بروتين يدعى الثرموجنين Thermogenin، يقوم بوظيفة مزيل اقتران طبيعي للفسفرة التأكسدية.وبشكل مشابه لمزيلات الاقتران الاصطناعية، يُبدّد الثرموجينين قوة تحفيز البروتون عبر الغشاء الداخلي للمتقدّرات، محوّلاً الطاقة المتحرّرة عن أكسدة NADH إلى حرارة.

تتحكّم الشروط البيئية بمقدار بروتين الثرموجنين في متقدّرات خلايا النسج الشحمية السمراء. على سبيل المثال، خلال تكيّف الجرذان للبرد، تزداد قدرتها على إنتاج الحرارة عبر تحريض اصطناع بروتين الثرموجنين. وفي الحيوانات المتكيّفة مع البرد، يشكّل الثرموجنين ما يعادل /15%/ من المجموع الكلي للبروتينات في الغشاء الداخلي للمتقدّرات. ويمتلك الإنسان البالغ مقداراً قليلاً من النسج الشحمية السمراء، بينما يمتلك الرضّع مقادير مرتفعة جداً. وفي بعض الحيوانات، يكون الثرموجنين في متقدّرات النسج الشحمية السمراء ضرورياً للبقاء على قيد الحياة، كما هو الحال أيضاً في الثدييات التي تعيش السبات الشتوي (الإشتاء) Hibernating Mammals.وفي حيوانات الفقمة وحيوانات أخرى تلاءمت مع الطقس البارد، تحتوي متقدّرات الخلايا العضلية أيضاً بروتين الثرموجنين. ونتيجة لذلك، فإن معظم قوة تحفيز البروتون يستخدم للحفاظ على درجة حرارة الجسم.

الدب الأسود الأمريكي American black bear والخفاش Batsمثالان عن الثدييات التي تدخل بالإشتاء!

تدخل بعض الدببة الإشتاء وتنخفض درجة حرارتها خلال ذلك قليلاً مع أنها تستطيع البقاء لمدة /100/ يوم دون طعام أو شراب، وينخفض خلال الإشتاء نبض الدببة من نحو /50/ إلى /8/ ضربات بالدقيقة!

عندما تترك الخفاشات وحيدة، يمكن أن تبقى في الإشتاء لمدة قد تصل إلى 344 يوماً. وهذه الثدييات لا تحتاج خلال ذلك إلى الطعام لكنها تستيقظ لتشرب الماء. ينخفض عدد ضربات القلب لديها من /1000/ إلى /25/ ضربة بالدقيقة، وعادةً ما تتنفّس كل ساعتين فقط!!

خاتمة

اطّلعنا في هذا الفصل على مصادر وأشكال الطاقة في الخلية، وكيف تتحوّل الطاقة من شكل إلى آخر، وكيف يكون التوازن في إنتاج الطاقة وصرفها. فلا عمل دون طاقة مناسبة للقيام به. كما أدركنا أن هنالك مخزنَيْن رئيسيين للطاقة في جسمنا، مخزن طويل الأمد تمثّله الجزيئات الكِبَرِيَّة التي نمتلكها في أنسجتنا المختلفة، ومخزن قصير الأمد تمثّله جزيئات الـ ATP التي تصطنع في المتقدّرات نتيجة أكسدة الجزيئات الكِبَرِيَّة، وما ينتج عن ذلك من تشكيل مدروج كيميائي كهربائي في الغشاء الداخلي للمتقدّرات.

واستعرضنا معاً بنية المتقدّرات والصانعات الخضراء وكيف أن اصطناع الطاقة في كليهما متشابه ويشبه إلى حدّ بعيد ما يحدث في خلايا الجراثيم، وهو الأمر الذي عزّز فرضية التعايش الداخلي بين الجراثيم وبعض الأشكال الأولى لحقيقيات النوى.

ويمكن تلخيص تفاعلات الفسفرة التأكسدية كالآتي:تختزن الطاقة المتحرّرة من أكسدة NADH و $FADH_2$ في كل من الكمون الكهربائي ومدروج تراكيز البروتونات عبر الغشاء الداخلي للمتقدّرات (كلاهما يدعى قوة تحفيز البروتوناتPMF). وتقترن حركة البروتونات عبر مدروج التراكيز باصطناع الـ ATP من ADP و Pi بواسطة إنزيم ATP Synthase. وهكذا، فإن اصطناع ATP، مدفوعاً بانتقال الإلكترونات من NADH و $FADH_2$ إلى الأكسجين، هو المصدر الأساسي للـ ATP في الخلايا ذات الاستقلاب الهوائي وغير القادرة على التركيب الضوئي.

الفصل التاسع

الانقسام الخلوي والدورة الخلوية

MITOSIS & CELL CYCLE

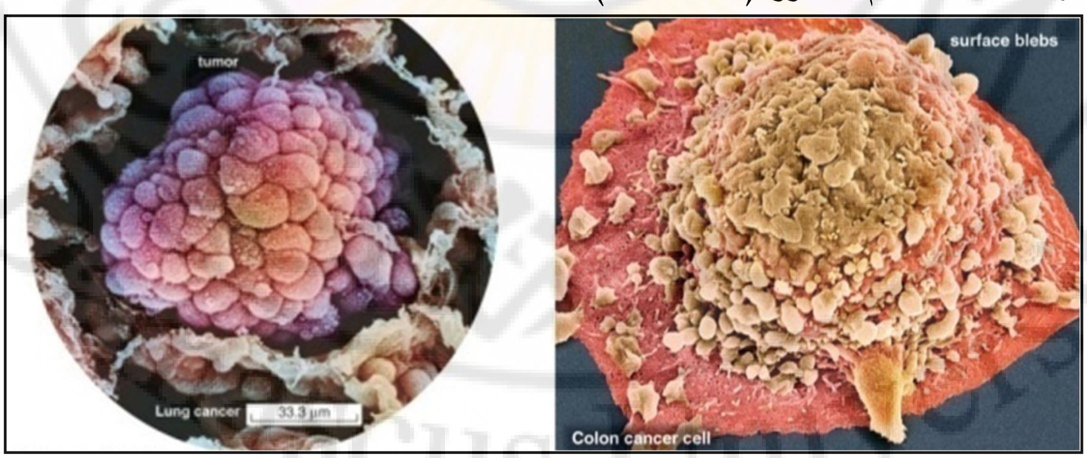
المحتويات Contents

أوّلاً. مقدّمة Introduction

إن ما يميز العضويات الحية هو قابلية الخلايا للتجدد. وكان الطبيب الألماني رودلف فيرشو Rudolf Virchow أول من أشار إلى "ضرورة وجود خلية سابقة لكل خلية حية". يُعدّ الانقسام الخلوي جزءاً أصيلاً في الدورة الخلوية، بحيث تضمن الخلايا من خلاله انتقال المعلومات الوراثية من الخلية الأم Mother cell إلى الخلية البنت Daughter Cell.

تعتمد استمرارية الحياة على تكاثر الخلايا أو انقسامها، وهو ما يلعب أدواراً مهمة خلال حياة الكائنات الحية. فالانقسام هو ما يؤدّي إلى تضاعف الكائنات وحيدة الخلية، وأيضاً إلى توليد خلايا عديدة ابتداءً من خلية واحدة تتمايز فيما بعد لتعطي نسجاً وأعضاءً. وهو يعطي الخلايا الجنسية التي تقوم بالإخصاب Fertilization لتنتج البيضة المُخصَبَة Zygote التي تنقسم لاحقاً لتعطي جميع أنواع الخلايا في أجسامنا. وأخيراً، يكون الانقسام الخلوي مسؤولاً عن إصلاح الخلل أو الفقدان في أنسجتنا نتيجة أذية قد نتعرض لها خلال حياتنا البالغة، وهو ما يطلق عليه اسم التجدد Regeneration ومنه اشتُقَّ اسم الطب التجدّدي Regenerative Medicine الذي يُعنى بتعويض الفقدان النسيجي عن طريق تحريض انقسام الخلايا وتمايزها فيما بعد (مثال: الدراسات الحديثة في حقل الخلايا الجذعية وتحريضها على الانقسام والتمايز لتعويض بعض النسج التالفة أو الدم).

أخيراً، قد يؤدي الخلل في مراقبة الانقسام الخلوي عادةً إلى فقدان السيطرة على تكاثر الخلايا، وهو ما نراه في الأنماط المختلفة للسرطانات، التي تتميز بانقسام عشوائي لخلايا نسيج ينجم عنه خلايا ضعيفة التمايز تسخر معظم طاقتها باتجاه الانقسام المتكرر (الشكل 9-1).

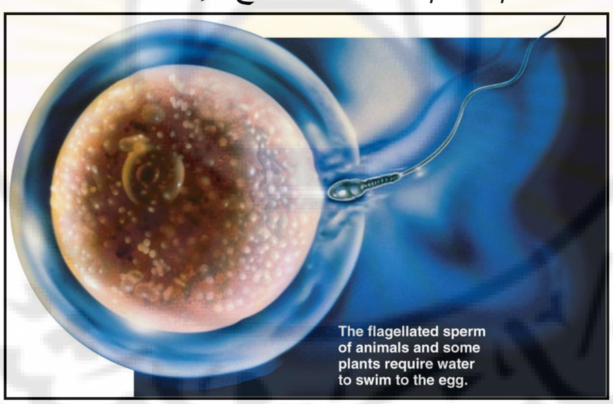


الشكل 9-1. أشكال النمو العشوائي في الخلايا السرطانية. (يمين) ورم في القولون، (يسار) ورم في الرئة. وعلى الرغم من كون الورم في نسيجين مختلفين فإن الصورة العامة لنمو الخلايا تبدو بصورة نمو عشوائيّ، فنجد خلايا بأحجام وأشكال مختلفة، ربما فقدت جزئياً أو كلياً الانتماء لنسيجها، وأصبح همها الأول التكاثر إلى ما لا نهاية.

ينجم عن الانقسام الخلوي خلايا متطابقة جينياً

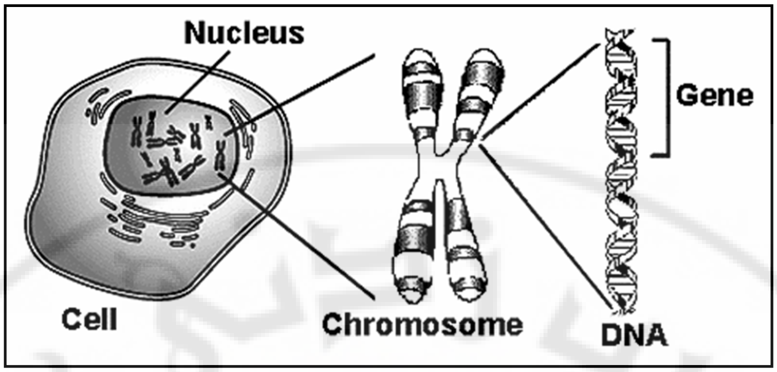
تكتنف معظم الانقسامات الخلوية توزيع مادة وراثية متطابقة بين الخليتين البنتين، إذ تُضاعِف الخلايا المنقسمة مادة الدنا DNA ثم تقوم بتوزيعها بشكل متساوٍ بين الخليتين البنتين، بينما يؤدي النمط الخاص للانقسام المنصفMeiosis إلى تكون خلايا بنت غير متطابقة بالضرورة (انظر الفصل العاشر).

يكون طول شريط الدنا في خلايا حقيقيات النوى كبيراً جدّاً. مع ذلك، يمكن تحقيق تضاعف وتوزيع الدنا بشكل متساوٍ بين الخليتين البنتين عن طريق رَزْم Packaging جزيئات الدنا ضمن الصِبغيات (الكروموزومات) Chromosomes، والتي سميت بذلك بسبب قدرتها على تشرّب بعض الأصبغة المستخدمة لإظهارها مجهرياً (انظر الفصل الرابع). تمتلك خلايا كل من أنواع حقيقيات النوى عدداً مميزاً لها من الصِبغيات. على سبيل المثال، تمتلك الخلايا الجسدية Somatic Cells في الإنسان (وهي تشمل جميع خلايا الإنسان عدا خلايا التكاثر Reproductive Cells) /46/ صِبغياً تتوزع بين /23/ شفعاً من الصِبغيات، تتم وراثة أحد صِبغيي الشفع الواحد من الأب والآخر من الأم. تملك الخلايا التكاثرية (أو الأعراس Gametes وهي النطفة Sperm والبويضة Egg، (الشكل 9–2) نصف عدد الصِبغيات، أي /23/ صِبغياً فقط (وليس /23/ شفعاً من الصِبغيات). ويختلف عدد الصِبغيات بين الأنواع؛ فهو /18/ في نبات الملفوف، /56/ لدى الفيلة، و /148/ لدى بعض أنواع الإشنيات.



الشكل 9–2. الخلايا التكاثرية لدى الإنسان (النطفة والبويضة).

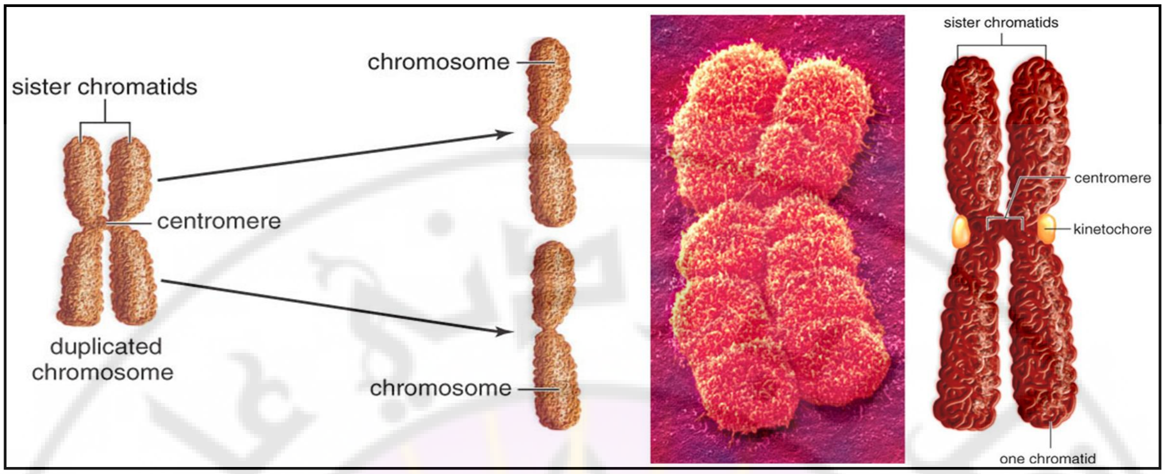
تتألف صِبغيات حقيقيات النوى من مادة الكروماتين Chromatin التي تضم جزيئات الدنا مترافقة مع البروتين. يحتوي كل صِبغي على جزيء دنا طويل جداً يحمل عدة مئات إلى عدة آلاف من الجينات Genes (الشكل 9–3)، التي تحدّد الصفات الوراثية للمتعضية. بينما تحافظ البروتينات المرافقة على بنية الصِبغي، وتعمل على ضبط فعالية التعبير الجيني Gene Expression.



الشكل 9–3.تحوي نواة حقيقيات النوى صِبغيات تحمل الجينات التي تحدد الصفات الوراثية.

عندما تكون الخلية في غير حال الانقسام (الطور البيني Interphase)، يكون كل صِبغي بشكل خيط رفيع من الكروماتين. إلاّ أنه ومع دخول الخلية طور الانقسام M، فإن خيط الكروماتين يبدأ بالتكثّف بحيث تصبح خيوط الصِبغيات ملتفة وكثيفة مما يجعل خيط الصِبغي أقصر بكثير وسميكاً بحيث يمكن عندئذ رؤيته باستخدام المجهر الضوئي العادي عندما يصل إلى تكثّفه الأعظمي ويأخذ شكل الصِبغي النموذجي، في الطور التالي للانقسام الخيطي Mitosis (انظر الفصل الرابع، الشكل 4–9).

يتألف كل صِبغي مُضاعَف من صُبَيْغيين أخوينTwo Sister Chromatids (الشكل 9–4) يكون الدنا في كل منهما مطابقاً للآخر، ويرتبط الصُبَيْغيان بعضهما ببعض في منطقة القُسَيْم المركزي Centromere. ينفصل الصُبَيْغيان لاحقاً خلال الانقسامبعضهما عن بعض ويتحركان باتجاه نواتي الخليتين البنتين بحيث تتوزع المادة الوراثية المتطابقة التي يحملانها بشكل متساوٍ بين تلكما الخليتين. وحالما ينفصل الصُبَيْغيان، يمكن اعتبارهما عندئذ صِبغيين منفصلين، يُسمّيان أحياناً بالصِبغيين البنتين Daughter Chromosomes. وهكذا، تتلقّى كل من الخليتين البنتين مجموعة متطابقة من الصِبغيات ومطابقة أيضاً للخلية الأم. يتبع الانقسام الخيطيMitosis، أو انقسام النوىNuclear Division، مباشرة انقسام السيتوبلازما أو مايسمى بالحركية الخلوية Cytokinesis، بحيث ينجم عن الانقسامالخيطي خليتان بنتان منفصلتان بشكل كلي.



الشكل 9-4. البنية البسيطة للصِبغي المُضاعف والمؤلف من صُبَيْغيين.

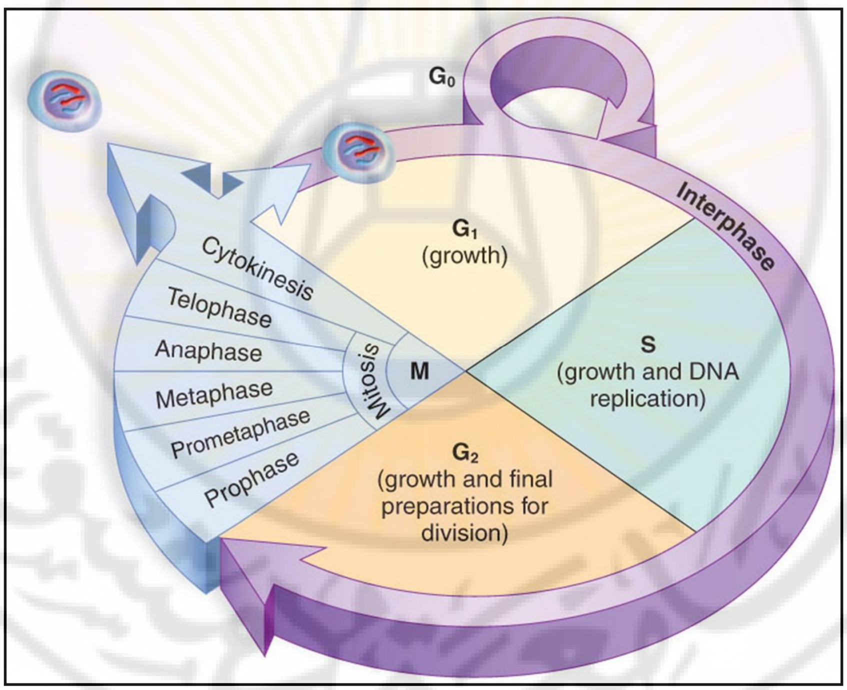
الخلاصة: نرث نحن البشر /23/ شفعاً من الصِبغيات (أو /46/ صِبغياً)، ويكون في كل من النطفة والبويضة /23/ صِبغياً. ينجم عن عملية الإخصاب Fertilization تشكيل البيضة المُخصَبَة (أو اللاقحة Zygote، والتي تمتلك عندها /23/ شفعاً من الصِبغيات. ينجم عن الانقسام الخيطيMitosis للبيضة المُخصَبَة حوالي /37.2/ ترليون خلية يتكوّن منها جسم البالغ، تحتوي كل من تلك الخلايا، عدا الأعراس، على /23/ شفعاً من الصِبغيات. بينما يحدث الانقسام المنصّف Meiosis في طلائع الخلايا الجنسية التكاثرية الموجودة فقط في الأعضاء التناسلية، بحيث يختزل عدد الصِبغيات إلى النصف في الأعراس الناجمة عنه، والتي تحوي عندها 23 صِبغياً فقط لتعود دورة الحياة من جديد ويحصل إخصاب جديد لتشكيل بيضة مُخصَبَة تنتج كائناً حياً جديداً.

ثانياً. أطوار الدورة الخلويةPhases of Cell Cycle

إن الانقسامالخيطي هو أحد أطوار الدورة الخلوية، ويضمّ كلاً من انقسام النواةوانقسام السيتوبلازما، وهو عادةً أقصر طور في الدورة الخلوية. يتناوب طور الانقسام مع مرحلة أطول بشكل كبير تسمّى الطور البيني Interphase، أو الطور ما بين انقسامين، والذي يشكّل عادةً نحو /90%/ من زمن الدورة الخلوية (الشكل 9-5). يحصل خلال الطور البيني نمو الخلية وتُضاعَف صِبغياتها تحضيراً لانقسامها مجدّداً.

يمكن تقسيم الطور البيني إلى تحت أطوار؛ الطور G1 (أو طور الفضوة الأولى First Gap، أو طور النمو Growth الأوّل)، الطور S (أو طور الاصطناع Synthesis)، والطور G2 (أو طور الفضوة الثانية

Second Gap، أو طور النمو Growth الثاني). تنمو الخلية خلال هذه الأطوار الثلاثة عبر إنتاج ترميم عُضيّاتهاOrganellesالتي خسرت جزءاً منها خلال الانقسام مثل المتقدرات Mitochondria والشبكة الإندوبلازمية (Endoplasmic Reticulum (ER. ويحدث تضاعف دنا DNAالصِبغيات فقط خلال الطور S. وهكذا، تنمو الخلية خلال الطور G1، تتابع النمو خلال تضاعف الصِبغيات في الطور S، تنمو أكثر في الطور G2 لتكمل التحضيرات للانقسام، وتنقسم في طور الانقسام(Mitosis Phase (M. ومن بين أهم التحضيرات للانقسام التي تجري في الطور G2 هو إنتاج بروتينات التوبيولين وطرحها في سيتوبلازما الخلية، والتي ستشارك لاحقاً مع الجُسَيْم المركزي في تشكيل مغزل الانقسام. وتجدر الإشارة هنا أنّه، وبسبب تكثّف الصِبغيات الذي يصل حدّه الأقصى في الطورين الأول والتالي للانقسام، لا بدّ من تصنيع جميع البروتينات الضرورية لكافّة العمليات الحيوية المتعلّقة بالانقسام الخلوي.



الشكل 9-5. ترسيم أطوار الدورة الخلوية.

يمكن أن يحدث انقسام بعض الخلايا البشرية خلال /24/ ساعة. وخلال هذا الزمن، يحتلّ طور الانقسامM أقل من ساعة واحدة، بينما يحتلُّ طور الاصطناع Sنحو /10-12/ ساعة (أو ما يعادل نحو نصف زمن الدورة الخلوية). ويأخذ الطور G2 عادةً ما يعادل 4-6 ساعات، وهكذا، يتبقى للطور G1نحو /5-6/ ساعات. أخيراً، تغادر كثير من الخلايا (التي تتبع لأنماط خلوية مختلفة) الدورة الخلوية إلى الطور G0، وهو الطور الذي لا تنقسم فيه الخلايا، بل تخضع فيه لعملية التمايز Differentiation التي تؤدي إلى إنتاج

الأنماط الخلوية المختلفة، وقيام الخلايا بوظائفها المختلفة. وتجدر الإشارة إلى أنّ بعض خلايا الجسم بإمكانها مغادرة الطور G0 والعودة إلى الدورة الخلية (السهم الراجع من G0 إلى G1 في الشكل 9–5) إثر تعرّضها لتراكيز مرتفعة من عوامل النمو، وهو ما يحدث عادةً لخلايا الجلد المتمايزة أو الخلايا البطانية الوعائية بعد الأذيات النسيجية والجروح، حيث تتحرّر العديد من عوامل النمو من مخازنها في المطرس خارج الخلوي أو من قبل الصفيحات أو الخلايا الالتهابية التي تم استدعاؤها إلى منطقة الأذية النسيجية. وينتج عن ذلك كلّه تحريض انقسام الخلايا وعودتها عن التمايز بهدف تعويض الفاقد من الخلايا نتيجةً للأذية.

إن زمن الطور G1 هو أكثر أزمنة الأطوار تبايناً، إذ يختلف بشكل كبير باختلاف الأنماط الخلوية. وعادةً ما يقصُرُ الطور G1 في الخلايا السرطانية وفي الخلايا الجذعية الجنينية Embryonic Stem Cells (ESCs)، بينما تُمضي الخلايا الجذعية البالغة Adult Stem Cells (ASCs) معظم حياتها فيما بين الطورين G1 و G0، حيث تتميّز الخلايا الجذعية عن غيرها من خلايا الجسم أنها غير متمايزة (تقع خارج الطور G0) وأيضاً غير منقسمة (لا تمرّ إلى الطور S) (انظر الفصل الثاني عشر).

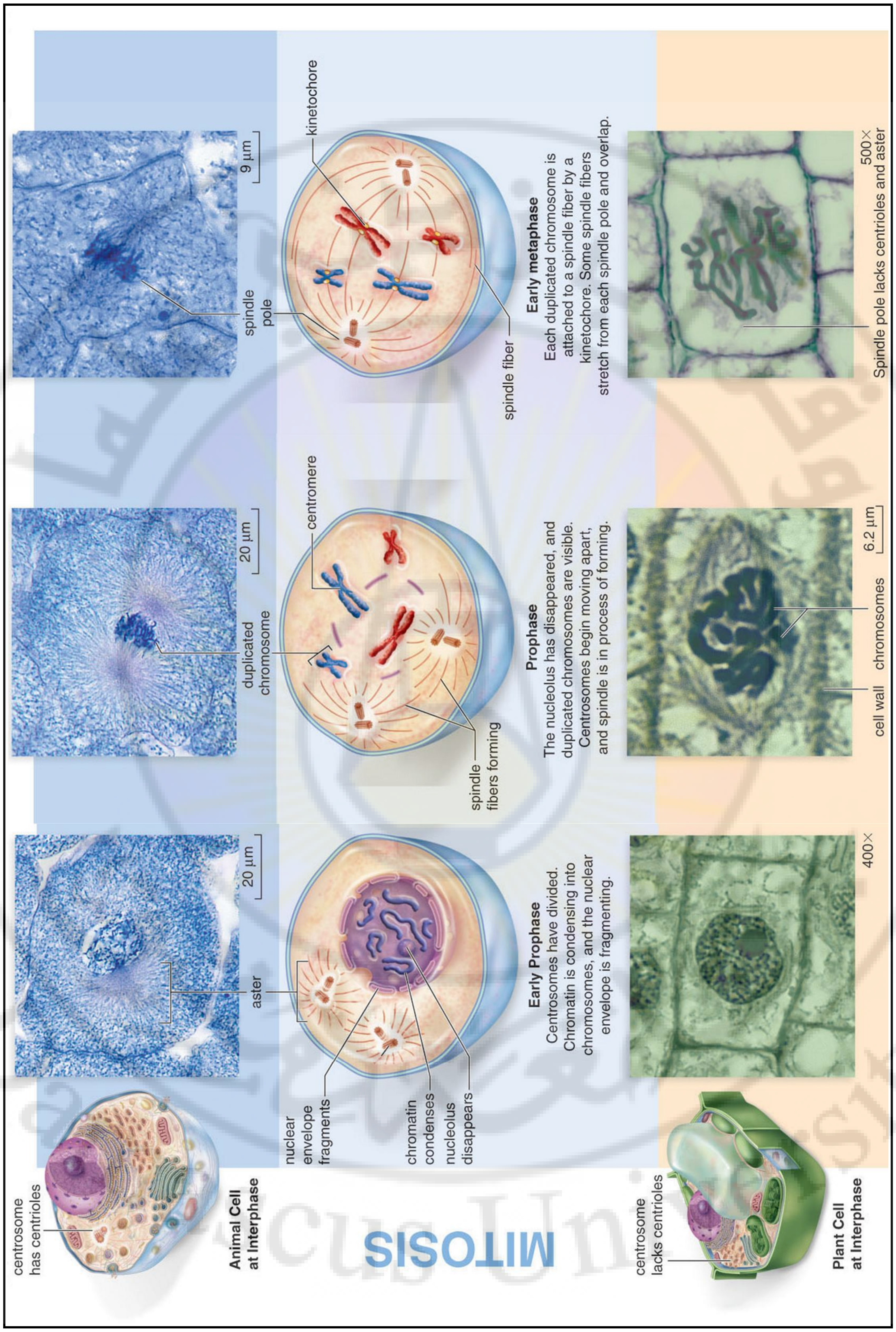
يقسم طور الانقسام الخلوي تقليدياً إلى خمس مراحل؛ الطور الأول Prophase، طليعة الطور التالي Prometaphase، الطور التالي Metaphase، طور الصعود Anaphase، والطور الانتهائي Telophase. يتداخل طور سادس مع الطور الانتهائي للانقسام وهو طور انقسام السيتوبلازماوانفصال الخلايا Cytokinesis، الذي يُنهي طور الانقسام.

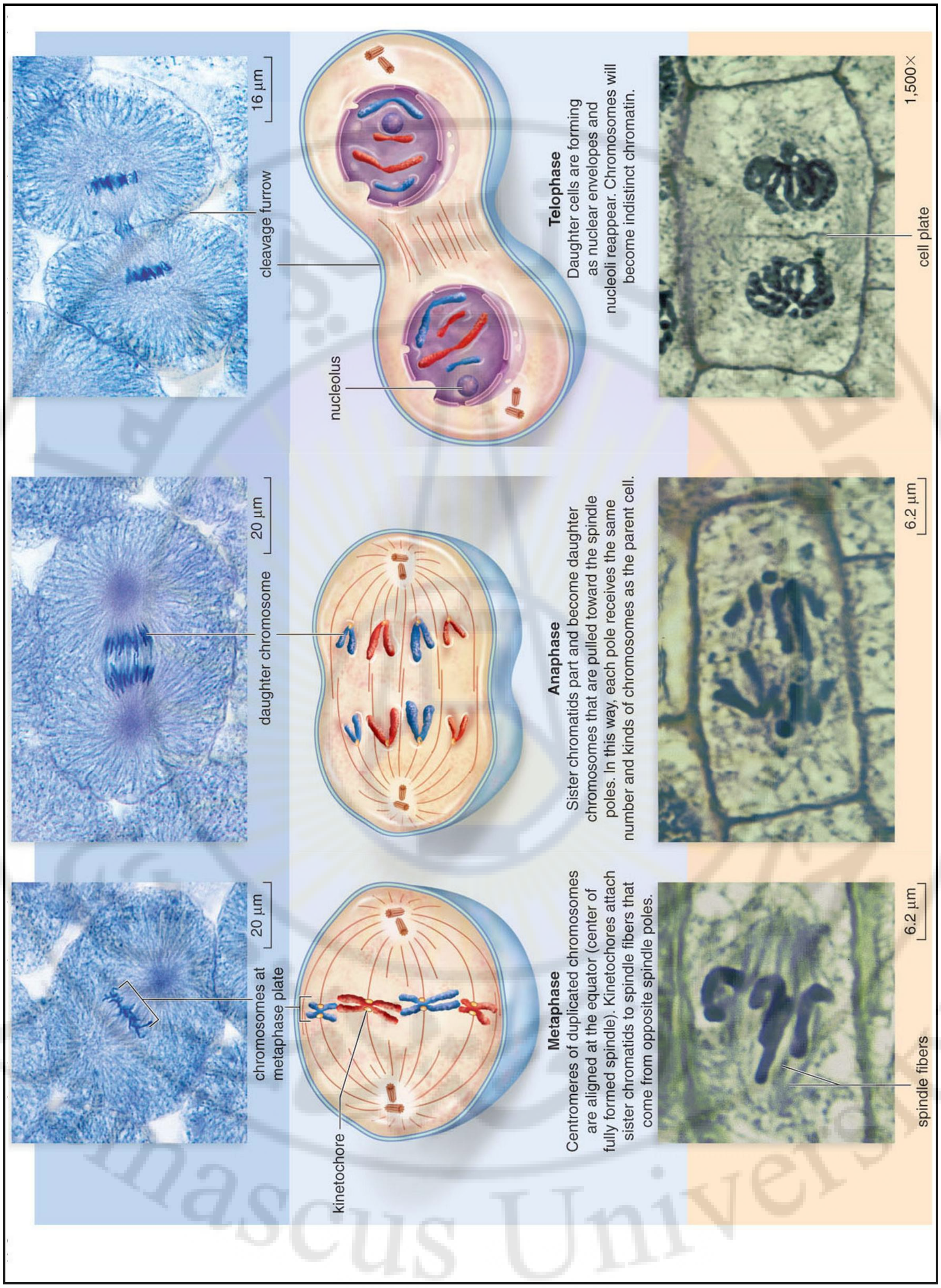
ثالثاً. مغزل وأطوار الانقسامMitotic Spindle & Phases

يعتمد العديد من الأحداث خلال الانقسام الخلوي على مغزل الانقسام، الذي يبدأ بالتشكّل في السيتوبلازما خلال الطور الأول Prophase (الشكل 9–6). تتألف بنية مغزل الانقسام من ألياف Fibers مكوّنة من أنيبيبات Microtubules وبروتينات مرافقة. وبينما يتم تشكّل مغزل الانقسام تتفكك بنى هيكل الخلية Cytoskeleton الأخرى، ربما بسبب ضرورة توفير البروتينات والأنيبيبات الضرورة لتشكيل المغزل. تتطاول أنيبيبات المغزل (أو تتماثر Polymerize) عن طريق ضم وحدات من بروتين التوبيولين Tubulin، وتقصر (أو تتفكك) بفقدانها لوحدات بروتين التوبيولين (انظر الفصل السادس).

يبدأ الانقسام الخلوي بتشدّف الغلاف النوويFragmentation Nuclear Envelope، وزوال نواة الخلية، ليسمح للصِبغيات بالتنقل بشكل حر بين أطراف الخلية خلال بداية الطور الأول Prophase. خلال هذا الطور أيضاً يبدأ تجمّع أنيبيبات المغزل في الخلايا الحيوانية عند الجُسَيْم المركزي Centrosome، وهو عُضيّة خلوية تقوم بوظيفة ترتيب أنيبيبات المغزل خلال أطوار الانقسام الخلوي في مركز يحتويه يدعى

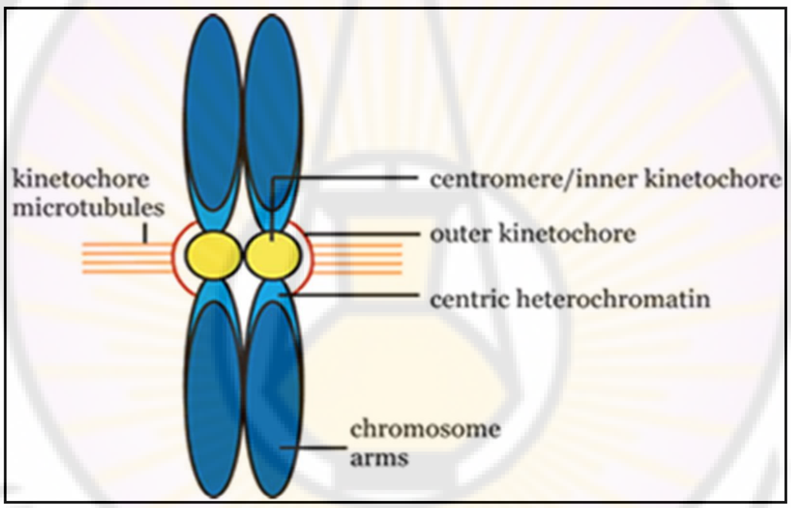
مركز تنظيم الأنيبيات Microtubules Organizing Center (MTOC). يتضاعف الجُسَيْم المركزي خلال الطور البيني Interphase للخلايا، في G2، بحيث يعطي جُسَيْمين مركزيين، يبقى بعضهما مع بعض قرب النواة Nucleus. يتباعد الجُسَيْمين المركزيين عن بعضهما البعض خلال الطور الأول وطليعة الطور التالي للانقسام مع انبثاق مغزل الانقسام عن كل منهما. ويكون توضع الجُسَيْمين المركزيين بنهاية طليعة الطور التالي Prometaphase على قطبي مغزل الانقسام، في طرفين متقابلين داخل الخلية. ينبثق أيضاً عن كل من الجُسَيْمين المركزين بنية خلوية يطلق عليها اسم النجماء Aster، وهي عبارة عن مصفوفة شعاعية مركزها الجُسَيْم المركزي. وهكذا، يتألّف مغزل الانقسام من الجُسَيْمين المركزيين والأنيبيبات والنجماء. يمتلك كل من صُبيغيياالصِبغي المُضاعَف جُسَيْماً حركياً Kinetochore، تكون مسؤولةً عن التآثر مع ألياف مغزل الانقسام وحركة الصِبغيات عليها تبعاً لذلك.والجُسَيْم الحركي هو بنية بروتينية معقّدة مرتبطة مع أجزاء محددة من الصِبغي عند منطقة القُسَيْم المركزي Centromere، بحيث يتوضع الجُسيمان الحركيان للصِبغي المُضاعَف في جهتين متقابلتين. تلتصق بعض ألياف مغزل الانقسام بالجُسَيْم الحركي خلال طليعة الطور التالي، وتسمى هذه أنيبيبات الجُسَيْم الحركيKinetochore Microtubules (الشكل 9–7). يختلف عدد الأنيبيبات الملتصقة بالجُسَيْم الحركي تبعاً للنوع (من واحد فقط في فطر الخميرة إلى /40/ من الأنيبيبات في خلايا الثدييات). وتجدر الإشارة إلى أنّ أنيبباتٍ أخرى تنبثق من الجُسَيْمين المركزيين إلاّ أنها لا ترتبط بالصِبغيات أو بجُسَيماتها الحركية، ولذلك تدعى بالأنيبيبات التي لا تتصل بالجسيم الحركي Non– kinetochore Microtubules تتداخل فيما بينها وتعمل على تثبيت مغزل الانقسام (الشكل 9–8).


centrosome has centrioles
Animal Cell at Interphase
MITOSIS
centrosome lacks centrioles
Plant Cell at Interphase
20 µm
aster
nuclear envelope fragments
chromatin condenses
nucleolus disappears
Early Prophase
Centrosomes have divided. Chromatin is condensing into chromosomes, and the nuclear envelope is fragmenting.
400×
20 µm
duplicated chromosome
centromere
spindle fibers forming
Prophase
The nucleolus has disappeared, and duplicated chromosomes are visible. Centrosomes begin moving apart, and spindle is in process of forming.
cell wall
chromosomes
6.2 µm
9 µm
spindle pole
kinetochore
spindle fiber
Early metaphase
Each duplicated chromosome is attached to a spindle fiber by a kinetochore. Some spindle fibers stretch from each spindle pole and overlap.
500×
Spindle pole lacks centrioles and aster



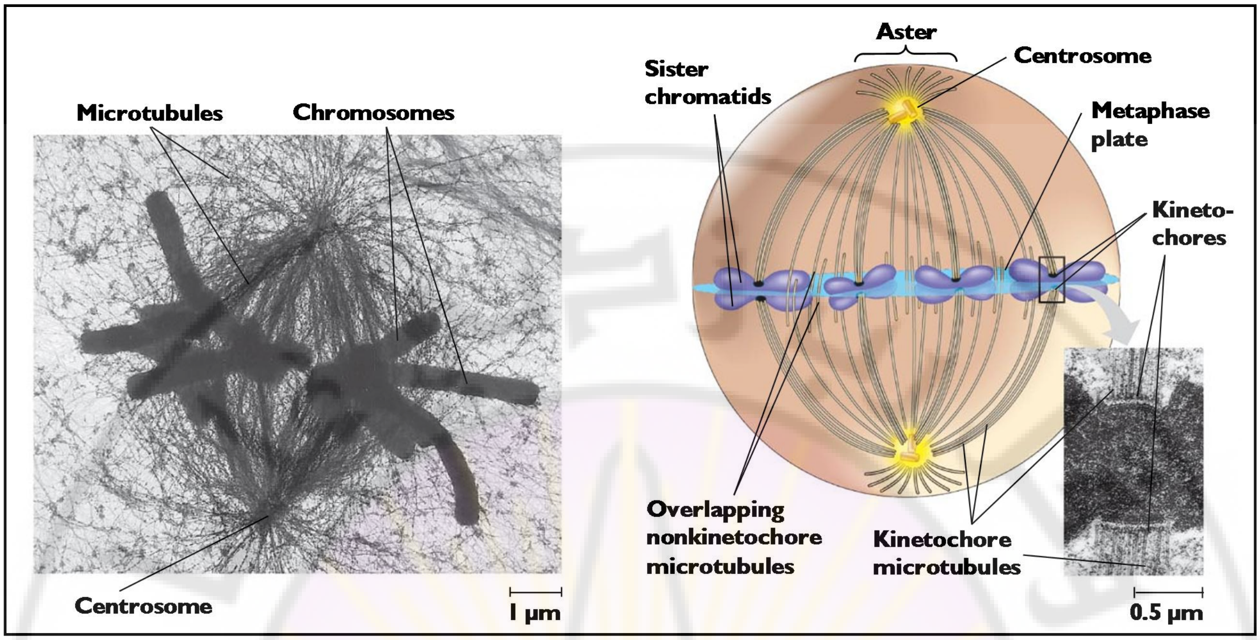
الشكل 9–6. تمثيل لأطوار الانقسام الخلوي في كل من الخلايا الحيوانية والنباتية.

بعد ارتباط الحيّز الحركي بالأنيبيبات يبدأ الصِبغي بالتحرك باتجاه القطب الذي نشأت منه الأنيبيبات. إلا أنه، وعلى اعتبار أن كل صِبغي مُضاعَف يمتلك حيّزين حركيين، فإن الصِبغي يتحرك تارةً باتجاه أحد قطبي الأنيبيبات (أي باتجاه أحد الجُسَيْمات المركزية في طرف الخلية)، وتارةً أخرى باتجاه القطب الآخر، وهكذا جيئةً وذهاباً إلى أن يستقر الصِبغي في حدود المنطقة الوسطى ما بين القطبين، الأمر الذي يحدث خلال الطور التالي Metaphase للانقسام. ينطبق ذلك على جميع صِبغيات الخلية بحيث تتوضع جميعها على صفيحة الطور التالي Metaphase Plate بين قطبي مغزل الانقسام خلال الطور التالي. في هذا الوقت، تتطاول أنيبيبات النجماء عن كل من طرفي الخلية لتلتصق بالغشاء الخلوي مثبتةً بذلك مغزل الانقسام، بحيث يكتمل تشكّل مغزل الانقسام عند هذه النقطة (الشكل 9–8).



الشكل 9–7. ترسيم لالتصاق الحيز الحركي بأنيبيبات المغزل.

يبدأ طور الصعود Anaphase عندما تعمل إنزيمات معيّنة على تفكيك التصاق شقي الصِبغي المُضاعَف بعضهما عن بعض، وحالما ينفصل الصبيغيان يتحول كل منهما إلى صِبغي متكامل (غير مُضاعَف). بعد الانفصال، يسير كل صِبغي على طول الأنيبيبات، بواسطة الحيّز الحركي، باتجاه أحد قطبي مغزل الانقسام، بحيث تصل جميع الصِبغيات المتقابلة إلى كل من قطبي المغزل. يبدأ عندها الطور الانتهائي Telophase إذ يعاد تشكل النواة عند كل من طرفي الخلية، كما يبدأ انفصال الخليتين Cytokinesis خلال هذا الطور، ويتفكك مغزل الانقسام لتنفصل بعدها الخليتان في نهاية طور انفصال الخلايا.



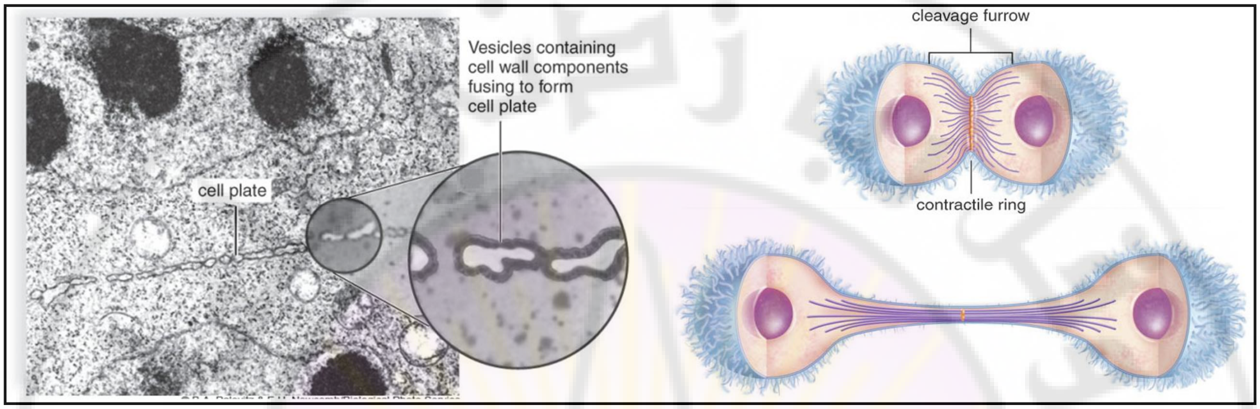
الشكل 9-8. تمثيل لتوضّع الصِبغيات في خط استواء الخلية أو ما يعرف بصفيحة الطور التالي Metaphase Plate. (يمين) رسم تخطيطي تظهر فيه أنيببات الحيز الحركي إضافةً إلى الأنيببات التي لا تتصل بالحيّز الحركي وتتداخل فيما بينها لتثبّت المغزل. تظهر أيضاً بنية النجماء Aster المثبتة للمغزل مع غشاء الخلية. (يسار) صورة بالمجهر الإلكتروني تظهر فيها بشكل واضح أنيببات مغزل الانقسام إضافةً للصِبغيات المتوضعة على صفيحة الطور التالي.

طور انقسام السيتوبلازما وانفصال الخلايا Cytokinesis

يحدث انفصال الخليتين لدى الحيوانات عبر عملية تدعى بالشطرCleavage، التي يكون أول مؤشر لها ظهور الثلم الشاطر (ثلم الانشطار) Cleavage Furrow، وهو عبارة عن أخدود ضحل عند غشاء الخلية قرب المكان السابقلصفيحة الطور التالي. يوجد عند الطرف السيتوبلازمي للثلم الشاطر حلقة متقلّصة Contractile Ring من ألياف بروتين الأكتين Actin،ويتزايد عمق الثلم الشاطر مع تقلص الحلقة إلى أن تنفصل كلتا الخليتين البنتين بعضهما عن بعض (الشكل 9-9).

يختلف انفصال خلايا النبات بعد الانقسام بشكل جذري عنه في الخلايا الحيوانية؛فلا يوجد ثلم شاطر لدى خلايا النبات. وعوضاً عن ذلك، تتحرك حويصلات Vesicles ناجمة عن جهاز غولجي لتصل إلى منتصف الخلية المنقسمة لينصهر بعضها مع بعض وتشكّل الصفيحة الخلوية Cell Plate. تنمو هذه الصفيحة من مركز الخلية، مع انصهار المزيد من الحويصلات، إلى أن تصل إلى الغشاء الخلوي بحيث تنصهر مع جزءِ منه وتَقسِمُ الخلية إلى جزأين متساويين. وخلال ذلك ينشأ أيضاً الجدار الخلوي Cell

Wallمن محتويات الحويصلات التي شكّلت الصفيحة الخلوية بعد اصطناع السيللوز على الغشاء السيتوبلازمي الجديد (الشكل 9-9).



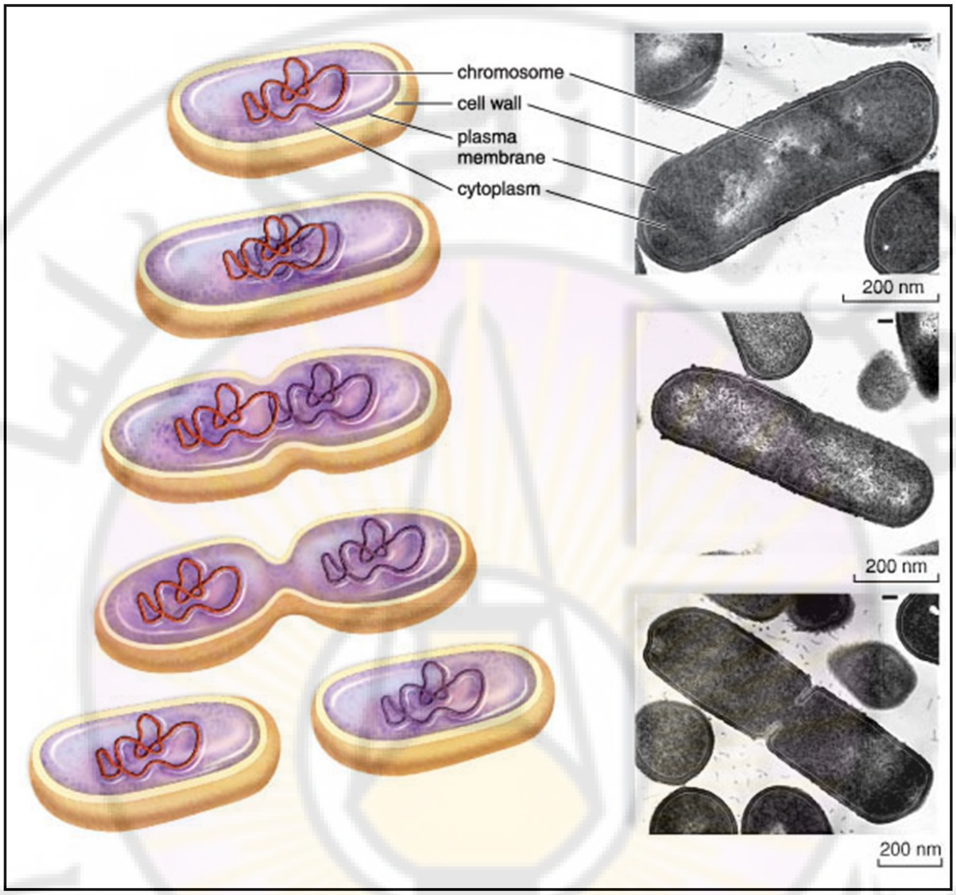
الشكل 9-9: تمثيل لانفصال الخليتين في الخلايا الحيوانية والخلايا النباتية.

رابعاً. الانشطار الثنائي Binary Fission

يكتنف التكاثر اللاجنسي Asexual في طلائعيات النوى Prokaryotes انشطاراً ثنائيّاً للخلية بحيث تنقسم خلاله الخلية إلى نصفين متساويين. تقع معظم جينات الجراثيم في صِبغي وحيد يتألف من جزيء دنا حلقي Circular DNA مع البروتينات المترافقة. على الرغم من كون الجراثيم أصغر وأبسط من حقيقيات النوى فإنها تواجه تحدياتٍ مهمّةٍ في عملية التكاثر. فعلى سبيل المثال، يبلغ طول الصِبغي الجرثومي لدى الإشريكية القولونية *E. coli*، إذا ما تم فرده بالكامل، نحو /500/ ضعف طول الخلية الجرثومية نفسها. وهكذا، يكون الصِبغي ملتفاً بعضه على بعض بشكل شديد التعقيد حتى يتم استيعابه ضمن الحيّز الدقيق داخل الخلية.

تبدأ عملية الانشطار في الجراثيم مباشرةً بعد بدء تضاعف دنا الصِبغي عند منطقة محددة من الدنا تسمّى منشأ التضاعف Origion of Replication، مما ينجم عنه منشآن للتضاعف. مع متابعة تضاعف الصِبغي، يتحرك أحد منشأي التضاعف تجاه النهاية المقابلة للخلية (الشكل 9-10). تتطاول الخلية مع تضاعف الصِبغي، وعند انتهاء تضاعف كامل الصِبغي، ينمو الغشاء البلازمي باتجاه الداخل، شاطراً بذلك الخلية الجرثومية الأم إلى خليتين بنتين، تملك كل منهما معلومات وراثية متطابقة.

لا تملك الجراثيم مغزل انقسام ظاهر للعيان أو حتى أنيبيبات. مع ذلك، فإن بروتينات مشابهة لتلك التي تتواسط الانقساميطي في حقيقيات النوى يمكن أن تكتنف عملية الانشطار الثنائي.



الشكل 9–10. تمثيل لمراحل الانشطار الثنائي في خلايا الجراثيم.

خامساً. التحكم بالدورة الخلوية لدى حقيقيات النوى

يختلف تواتر انقسام الخلايا باختلاف أنماطها. فعلى سبيل المثال، تنقسم خلايا الجلد والدم بشكل مستمر خلال حياة الإنسان، بينما تحتفظ خلايا الكبد بقدرتها على الانقسام إلاّ أنها لا تنقسم إلا عند الضرورة (مثل الحاجة لتعويض النسيج التالف). ولا تنقسم بعض أنماط الخلايا، كالخلايا العصبية المتمايزة عند الإنسان البالغ.

يتمّ التحكّم بالدورة الخلوية عبر تواجد بعض البروتينات في سيتوبلازما الخلية والتي تراقب حال الخلية وتحرّض أو تثبّط انقسامها، وتشارك هذه البروتينات في آليات شديدة التعقيد توجد في خلايا حقيقيات النوى وتدعبنقاط التحقق Checkpoints، التي تعطي إشارات خضر (سماح أو مرور) للشروع بانقسام الخلية أو إشارات حمر للتوقف عن الانقسام. تظهر أهم هذه النقاط في الأطوار G1 و G2 و M من دورة الخلية،

والتي تقوم بمراقبة الدورة الخلوية وتضمن الانتقال السلس بين الأطوار بالترتيب وتمنع بدء أي من أطوار الدورة الخلوية إلا بعد انتهاء واكتمال الطور الذي سبقه (الشكل 9–11).

I.V. نقطة التحقق G1

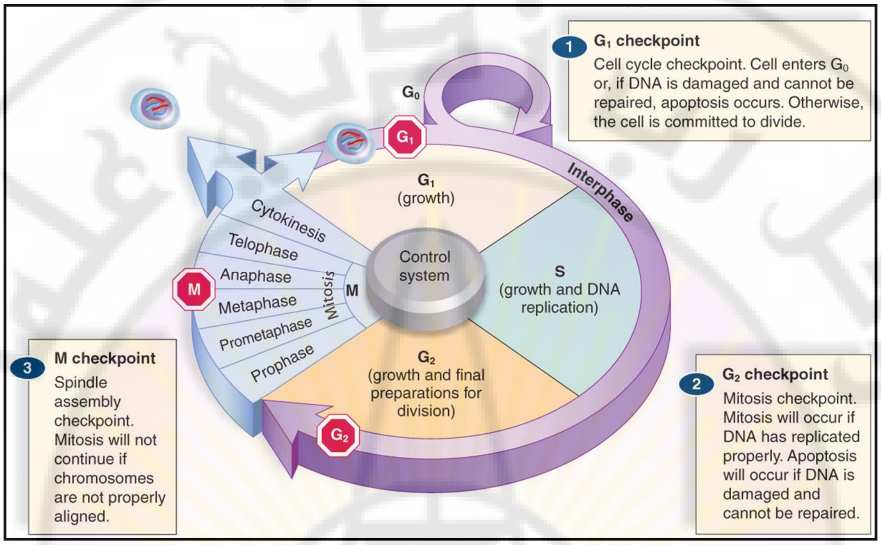
تبدو ننقطة التحقق الخاصة بالطور G1 أهمّ تلك النقاط على الإطلاق في خلايا الثدييات، حيث تتحكّم هذه النقطة بقرار مصيريّ للخلية يأخذها نحو التكاثر (الاستمرار في الدورة الخلوية) وتضاعف الدنا في الطور S Phase، أو التمايز (الخروج من الدورة في الطور G0 Phase). فإذا تلقّت الخلية إشارة السماح (المرور) Go Ahead Signal عند نقطة التحقق في الطور G1، والتي تدعى بنقطة تحقق الدورة الخلوية Cell Cycle Checkpoint، فعادةً ما تُكمِل الخلية عندئذ الأطوار G1، S، G2، و M وتنقسم. أما إذا لم تتلقَّ الخلية إشارة السماح، فعندها تخرج الخلية من الدورة الخلوية وتتحول إمّا إلى حال متمايزة غير منقسمة للخلايا تؤدّي من خلالها الخلية دورها الوظيفي، وإمّا تدخل في الموت الخلوي المبرمج Programmed Cell Death (PCD) أو ما يعرف بالاستموات Apoptosis، ويتسبب بموت الخلية نتيجة خلل غير عكوس لا يمكن اصلاحه (انظر الفصل الثاني عشر). إن الغالبية العظمى من خلايا جسم الإنسان هي في الواقع متمايزة تقبع في الطور G0. وهكذا، فإن الخلايا العصبية المتمايزة لا تنقسم أبداً، بينما يمكن أن تعود الخلايا الكبدية من الطور G0 إلى الدورة الخلوية مرةً أخرى وتشرع بالانقسام، وذلك استجابةً لعوامل نمو معينة تفرز استجابة لأذى نسيجي. إنّ من أهمّ البروتينات التي تراقب وتتحكّم في قرار الخلية بالانقسام هو بروتين P53 والذي يثبّط انقسام الخلية ويدفعها نحو الموت الخلوي المبرمج، وهو ينتمي إلى عائلة البروتينات الكابحة للورم Tumor Suppressor Proteins، التي تحرّض استموات الخلايا عند حدوث خلل غير قابلٍ للاصلاح قد يحوّلها إلى خلية سرطانية. وتجدر الإشارة إلى أنّ هذا بروتين P53 قد استخدم حديثاً كعلاج بروتيني أو جيني للأورام الصلبة.

II.V. نقطة التحقق G2

تقرر نقطة التحقق G2، وتدعى نقطة تحقّق الانقسامMitosis Checkpoint، مدى جهوزية الخلية للدخول بطور الانقسام. ومن ذلك، التحقّق من سلامة تضاعف الدنا DNA وتفعيل آليات تصليح الدنا DNA Repair في حال وجود خلل أثناء التضاعف، إضافةً إلى التأكّد من مستوى البروتينات الضرورية للانقسام. مرةً أخرى، تتوجه الخلية نحو الاستموات في حال تخرب الدنا غير العكوس أو عدم قابلية الخلية من إتمام التحضير للانقسام. إنّ من أهمّ البروتينات المحضّرة خلال الطور G2 بروتينات التوبيولين Tubulins الضرورية لتشكيل مغزل الانقسام، إضافةً إلى بروتينات الكوندنسين Condensins الضرورية لتكثّف الصِبغيات الأعظمي خلال الطورين الأول والتالي للانقسام. وتسهم هذه الأخيرة في تكثّف الصِبغيات بعد ارتباطها بخيوط الكروماتين، حيث تتراكم في السيتوبلازما في الطور G2 لكنها تبقى معزولةً عن الكروماتين إلى أن يتشدّف الغلاف النووي خلال الطور الطليعي.

III.V. نقطة التحقق M

تقرر هذه النقطة، وتدعى بنقطة تجمّع المغزلSpindle Assembly Checkpoint، مدى ملاءمة توضّع الصِبغيات الصحيح على المغزل خلال طور الانقسام، حيث يمكن أن يسبب الخلل في تشكّل مغزل الانقسام في هذا الطور أو عدم ارتباط أي الصِبغيات المُضاعَفة مع الأنيبيات إلى شذوذات صِبغية تدفع الخلية في حال عدم اصلاحها خلال هذا الطور إلى الاستموات.



الشكل 9–10: نقاط التحقق في الدورة الخلوية (G1، G2، M).

تتكوّن البروتينات التي تسيطر على الدورة الخلوية من مجموعتين رئيسيتين هما الكينازات Kinases والسيكلينات Cyclins. إن الكينازات هي إنزيمات تنشّط أو تثبّط بروتينات أخرى عن طريق إضافة مجموعات الفوسفور لها (أو فسفرتها). وتعطي كينازات معيّنة إشارات السماح عند نقاط التحقق في الطورين G1 و G2. توجد كثير من الكينازات التي تراقب الانقسام بتراكيز ثابتة خلال أطوار الدورة الخلوية، إلا أنّها تكون في معظم الأوقات غير فعالة. وحتى يتم تفعيلها، يجب أن ترتبط ببروتينات السيكلينات Cyclins، التي تختلف أنواعها وتراكيزها بشكل كبير في الخلية خلال الدورة الخلوية. وبسبب حاجتها للسيكلينات حتى تتفعل فإن هذه الكينازات تأخذ اسم الكينازات المعتمدة على السيكلين أو Cyclin–dependent Kinases (Cdks)، وتختلف فعاليتها حسب تراكيز السيكلينات النوعية لها. وعلى سبيل المثال، عند ارتفاع مستوى سيكلين محدّد في الطور G2، تكون النتيجة فسفرة للعديد من البروتينات التي تحرّض الشروع بالطور M.

إضافةً إلى العوامل الداخلية Internal Factors السابقة، يوجد العديد من العوامل الخارجية External Factors التي تستجيب لها الخلية بالانقسام. من أهم تلك العوامل الخارجية ما يدعى بعوامل النمو Growth Factors التي يمكن أن تتلقاها الخلية من بيئتها المحيطة عبر إفرازها من قبل الخلايا المجاورة لها، ويمكن أن تستجيب الخلية لعامل نمو واحد أو لعدة عوامل نمو في آن واحد. فمثلاً، تفرز خلايا الصفيحات الدموية Platelets عامل نمو مهمّاً جدّاً يدعى بعامل النمو المشتق الصفائحي أو Platelet–derived Growth Factor (PDGF)، الذي يحرّض انقسام خلايا الأرومات الليفية Fibroblasts داخل و خارج العضوية

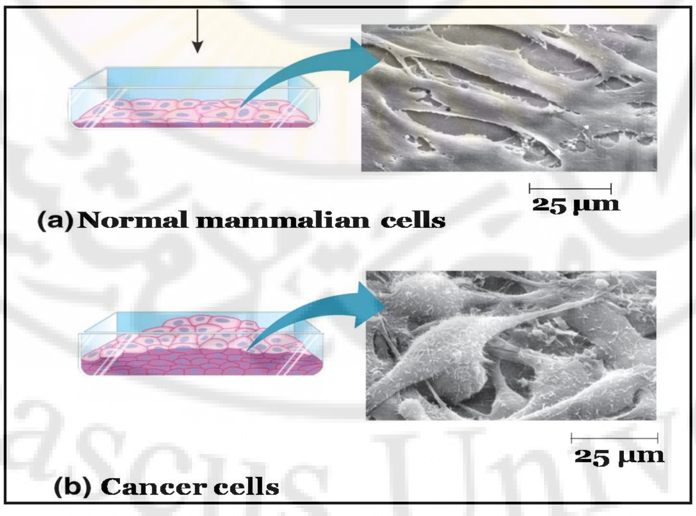
الحية. وعند ارتباط PDGF مع مستقبلاته على سطح الأرومات الليفية فإنه يحرّض إشارة تحوّل تسمح للخلية بتجاوز نقطة التحول G1 وتشرع بالانقسام. وعند حدوث أذية ما، تفرز الصفيحات هذا العامل والذي يحرّض انقسام الأرومات الليفية في نفس موقع الأذى النسيجي ويؤدي إلى تعويض الفاقد من الخلايا في النسيج المتأذّي.

ومن العوامل الخارجية الأخرى المهمة أيضاً هو ما يسمى بالتثبيط المعتمد على الكثافة Density–dependent Inhibition، وهو آلية تلجُم انقسام الخلايا عند ازدياد كثافتها في موقع ما بحيث تملأ كل الفراغات فيما بينها ولا تجد الخلايا أي فراغٍ ملائمٍ يُمكّنها من الانقسام.

سادساً. يؤدي فقد السيطرة على الدورة الخلوية إلى حدوث السرطان

لا تستجيب الخلايا السرطانية إلى الإشارات الطبيعية التي تتحكم بالدورة الخلوية، بل تنقسم بشكل مستمر وتغزو نسجاً أخرى. فالخلايا السرطانية لا تستجيب إلى التثبيط المعتمد على الكثافة، مما يجعلها تشكّل عدداً من الطبقات الخلوية بعضها فوق بعض عند استنباتها في الزجاج in vitro بعكس الخلايا الطبيعية، التي تتوقف عن الانقسام عندما تشكّل طبقة خلوية واحدة تملأ طبق الاستنبات (الشكل 9–12).

إضافةً لذلك، تستمرّ الخلايا السرطانية بالانقسام حتى في غياب عوامل النمو. ويعود السبب في ذلك إمّا إلى كون هذه الخلايا تفرز بذاتها عوامل النمو الخاصة بها، وإمّا أن خللاً ما قد حصل في بنية مستقبلات عوامل النمو الخارجية، بحيث إنّ تلك المستقبلات ترسل إشارات التفعيل إلى داخل الخلية السرطانية بشكل مستقل عن ارتباط عوامل النمو النوعية بها.



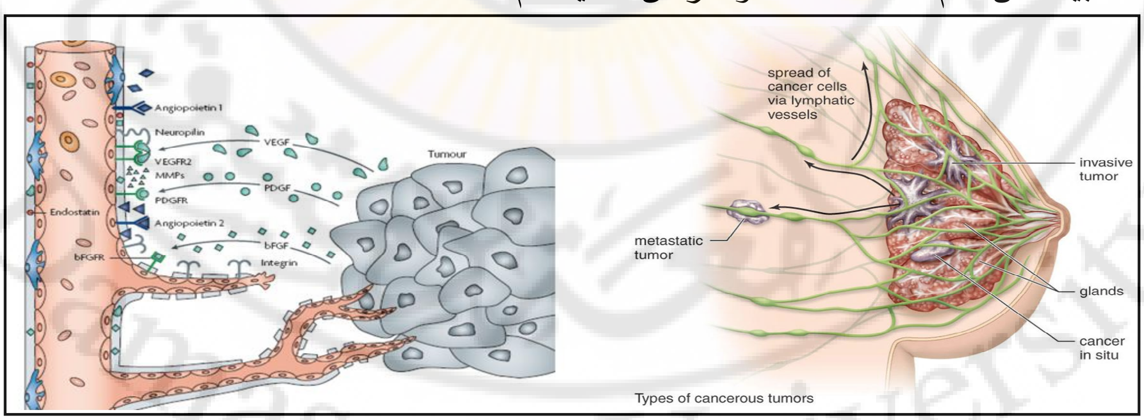
الشكل 9–12. تخضع الخلايا الطبيعية للتثبيط المعتمد على الكثافة فتنمو كطبقة واحدة عند استنباتها في الزجاج (a)، بينما تنمو الخلايا السرطانية على شكل عدة طبقات في نفس الشروط بسبب عدم خضوعها للتثبيط المعتمد على الكثافة (b).

يمكن أن يكون التصرف غير الطبيعي للخلايا السرطانية مفجعاً عند حدوثه داخل الجسم. وتبدأ المشكلة عند حصول استحالة Transformation في إحدى خلايا النسج. وعادةً ما تقوم جملة المناعة في الجسم بملاحظة هذا التحول وتسعى للقضاء على الخلية السرطانية. مع ذلك، فإن استطاعت الخلية السرطانية تجنب جملة المناعة، فإنها تتكاثر لتشكل الورم Tumor، وهو كتلة من الخلايا غير الطبيعية توجد ضمن النسيج الطبيعي.

ويمكن تمييز حالتين للأورام حسب درجة خطورتها هما الورم الحميد والورم الخبيث. فإذا بقيت الخلايا السرطانية في موقعها نفسه وانحصرت تلك الخلايا ضمن غلاف ليفي أشبه ما يكون بالكبسولة يدعى الورم حينئذ بالورم الحميد Benign Tumor. ولا تشكل الأورام الحميدة عادةً مشكلات خطيرة إلّا إذا ازداد حجم الورم وأصبح ضاغطاً على غيره من النسج والأعضاء وأعاق بعض الوظائف الحيوية، وعندها غالباً ما يمكن استئصالها جراحيّاً بشكل كامل. على العكس، فإن الورم الخبيث Malignant Tumor يغزو نسجاً أخرى، ويدعى انتشار الخلايا السرطانية من موقعها الأصلي إلى نسج أخرى بتشكيل النقائل Metastasis (الشكل 9–13)، وغالباً ما تعطّل النقائل وظائف النسج وحتى الأعضاء التي استقرّت فيها، حيث يطرأ على الخلايا السرطانية المنتقلة تحول مشيمي ظهاري MET (انظر الفصل السابع) وتشرع بالانقسام وتشكيل أورام جديدة.

كما يمكن تمييز ثلاثة أنواع رئيسية من السرطانات بحسب نوع الخلايا التي خضعت للاستحالة وشرعت بالانقسام الخارج عن السيطرة، وهي

1. الكارسينوما Carcinoma: أو سرطان الخلايا الظهارية
2. الساركوما Sarcoma: أو سرطان الخلايا العضلية وخلايا النسج الضامّة
3. ابيضاض الدم Leukemia: أو سرطان خلايا الدم.



الشكل 9–13. (يمين) نقيلة لسرطان الثدي تهاجر عن طريق وعاء لمفي. (يسار) تحرّض الخلايا السرطانية تولداً لأوعية جديدة تجلِبُها نحوها عبر إفراز عوامل نمو تحرّض انقسام الخلايا المبطّنة للأوعية فتتكوّن أوعية دموية جديدة تزوّد الخلايا الورمية بحاجاتها من الأكسجين والمواد المغذّية.

ويُظهر الجدول 9-1 مقارنة بسيطة بين الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعة. إنّ من أهم الفروق التي تميّز الخلايا السرطانية عن الطبيعية هي التغيّرات التي تطرأ على سطحها بشكل يمكّنها من فقد الالتصاق بخلايا النسيج الأخرى، أو المطرس خارج الخلوي Extra-cellular Matrix، ومن ثمّ تسهّل هجرتها إلى نسج أخرى. ويمكن أن تفرز الخلايا السرطانية أيضاً عوامل نمو، مثل PDGF (انظر أعلاه) وعامل النمو البطاني الوعائي Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)، تمكّنها من تكوين أوعية جديدة حولها، وهو ما يدعى بتولّد الأوعية Angiogenesis، وتعزّز من هجرتها وتزوّدها بالأكسجين والمواد الغذائية اللازمة لانقسامها (الشكل 9-13).

وأخيراً، يمكن القضاء على الخلايا السرطانية باستعمال الأشعة والتي تخرب دنا DNA الخلايا السرطانية أو بالمعالجات الكيماوية مثل الأدوية الكيماوية التي تثبط إما تضاعف الدنا، وإمّا تتداخل في الآلية الطبيعية لتشكّل أو تفكك مغزل الانقسام في الخلايا السرطانية.

الجدول 9-1: يبيّن مقارنة مبسّطة بين الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية.

الخلايا السرطانية	الخلايا الطبيعية
خلايا غير متمايزة Undifferentiated.	خلايا متمايزة Differentiated.
نوى غير طبيعية للخلايا.	تملك نوى طبيعية.
لا تخضع لعملية الاستموات.	تخضع لعملية الاستموات.
لا تخضع للتثبيط المعتمد على الكثافة.	تخضع للتثبيط المعتمد على الكثافة.
نمو شاذ وعشوائي.	نمو يحافظ على ترتيب الخلايا.
تهاجر لتشكّل النقائل وتولد أوعية جديدة.	لا تهاجر ولا تقوم بتوليد أوعية جديدة بشكل طبيعي.

خاتمة

اطلعنا في الفصل التاسع على مراحل الانقسام الخلوي الخيطي الذي ينجم عنه خلايا متطابقة من حيث المادة الوراثية تتمايز لاحقاً لتؤدي وظائف مختلفة في النسج التي تتبع لها. وعلمنا أن جميع خلايانا تقبع في إحدى أطوار الدورة الخلوية، فمعظم خلايانا تكون متمايزةً، قد تترك التمايز في بعض النسج لتعود إلى الانقسام من جديد، وتصلح خللاً في النسيج حولها. ولا يخفى أن فهم آليات الانقسام الخلوي هي الحجر الأساس لفهم آليات التسرطن والتحضير للمعالجات المثبّطة لانقسام الخلايا السرطانية.

الفصل العاشر

الانقسام المنصّف ووراثة الصِبغيات

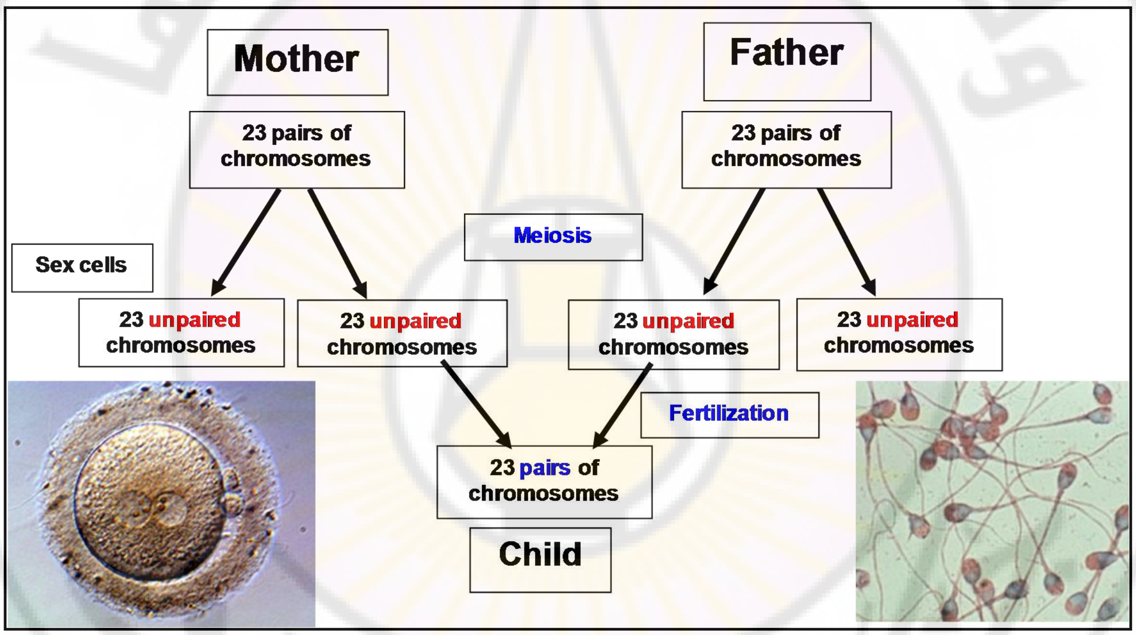
MEIOSIS & CHROMOSOMAL INHERITANCE

المحتويات Contents

أوّلاً. مقدّمة Introduction

يهدف الانقسام المنصّف Meiosis (أو الانقسام الاختزالي) إلى اختزال عدد الصِبغيات المحتواة في طلائع الخلايا الجنسية المولّدة للأعراس Gametesالتي ستعود وتشكل البيضة المُخصَبَة عند الإخصاب، وبالتالي تجمع صِبغيات كل من النطفة والبويضة ليعاد استكمال العدد الكامل للصِبغيات داخل الخلية المُخصَبَة، التي ستنشأ منها جميع خلايا الجسم عن طريق انقسامها الخيطي Mitosis (الشكل 10-1).

وقبل الخوض في أطوار الانقسام المنصف، سنستذكر معاً بعض التفاصيل في بنية الصِبغيات، والتي تيسّر لنا فهم تأثير بعض الحادثات التي تحصل في الانقسام المنصّف على التنوع في صفاتنا الوراثية.



الشكل 10-1. مخطط ترسيمي يبيّن اختزال عدد الصِبغيات لتشكيل الأعراس الذكرية والأعراس الأنثوية نتيجة الانقسام المنصّف. ينتج نوعان من النطاف لدى الذكر، يحتوي كلاهما 22 صِبغياً جسدياً، ويحتوي أحدهما على الصِبغي X والثاني الصِبغي Y، إضافة إلى الصِبغيات الجسدية، بينما ينتج نوع واحد من الأعراس الأنثوية يحتوي على الصِبغي X. وهكذا، يحدّد نوع الأعراس الذكرية جنس الجنين الناتج عن تنامي البيضة المُخصَبَة.

يحتوي كل صِبغي مئات إلى آلاف الجينات (المورّثات) Genes التي تشفّر بروتينات الجسم، ويسمى الموقع الصِبغي التي تتوضع فيه الجين بالموضع Locus، ويكون نفسه على كلّ من الصِبغيين القرينين Homologous Chromosomes (واحد من الأب وواحد من الأم). وهكذا، يكون لكل جين قرينان؛ الأول على الصِبغي الأبوي، والثاني على الصِبغي الأمومي في نفس الموضع، يعرف كل قرين للجين بالأليل

Allele. على سبيل المثال، يكون على أحد الصِبغيين القرينين أليل اللون الأزرق للجين المسؤولة عن لون العيون، بينما يتوضّع أليل اللون الأسود لنفس الجين على الصِبغي القرين المقابل. وقد يتطابق أو يختلف الأليلان عن بعضها البعض بتسلسل الدنا الذي يحويانه بحيث ينجم عن ذلك تطابق أو اختلاف بالصفة الوراثية التي يعبّر عنها كل من الأليلين المتقابلين. فإذا تطابق الأليلان في نفس الفرد كان متماثل اللواقح Homozygous، وإذا اختلف الأليلان كان الفرد متخالف اللواقح Heterozygous، ودائماً بالنسبة لنفس الجين. وأخيراً، يمكن أن يسيطر أحد الأليلين على الآخر بحيث يفرض الصفة التي يحملها (وحينها يسمّى بالأليل السائد Dominant Allele ويسمى الآخر بالأليل المتنحي Recessive Allele)، أو يمكن أن يعبّر كلا الأليلان عن صفتيهما بشكل متساوٍ، ونكون عندها أمام ما يسمّى بالسيادة المشتركة Codominance.

إضافةً إلى الجينات، والتي لا تشكّل عادةً أكثر من /2%/ من كامل تسلسل الدنا البشري في الجينوم المفرد Haploid Genome (23 صِبغياً لدى الإنسان)، تحتوي الصِبغيات على العديد من التتاليات المتكررة Repetitive Sequences، والتي تشكّل عادةً علامات مميزة لدنا الأنواع المختلفة (الإنسان، والقرد، والفأر، والنبات...إلخ).

يتألف كل صِبغي بنيويّاً من (الشكل 10-2):

1. القُسَيْم المركزي الذي يرتبط إليه بروتين الجُسيم الحركي.
2. ذراعَيْ الصِبغي (القصير والطويل).
3. منطقة القُسَيْمات الطرفيّة (أو التيلوميرات) Telomeres: تحوي تتاليات متخصصة من الدنا على نهايتي الصِبغي.
4. عشرات إلى مئات الملايين من النكليوتيدات.
5. عدة مناطق لمنشأ تضاعف الدنا Origin of replication.
6. مئات إلى آلاف من الجينات مفصولة بعضها عن بعض بعدد كبير من التسلسلات المتتالية والتسلسلات المباعدة (انظر الفصل الرابع).

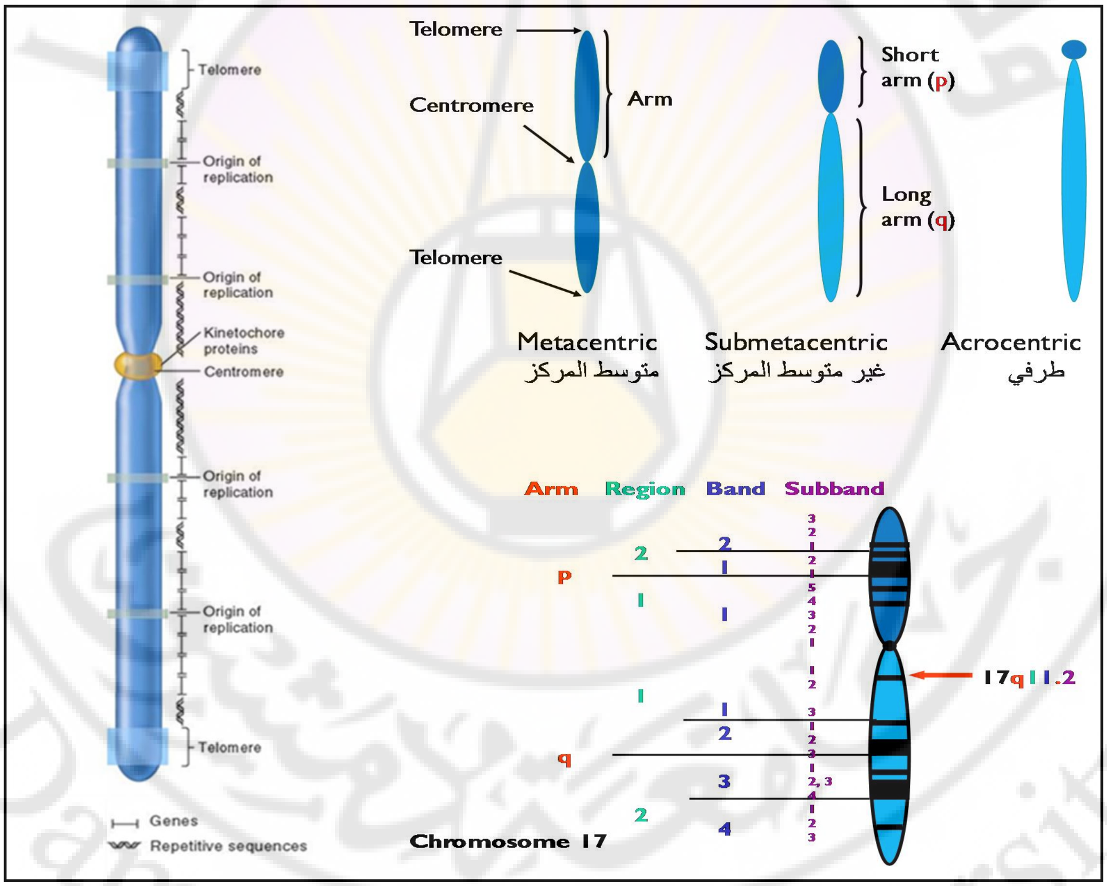
ويأخذ الصِبغي أحد ثلاثة أشكال رئيسية تبعاً لموقع القُسَيْم المركزي نسبةً لذراعي الصِبغي، فيكون إما طرفيّاً Acrocentric، وإمّا غير متوسّط المركز Submetacentric، وإمّا متوسّط المركز Metacentric.

وتستخدم أنماط مختلفة من التلوين لتمييز الصِبغيات (الشكل 10-3):

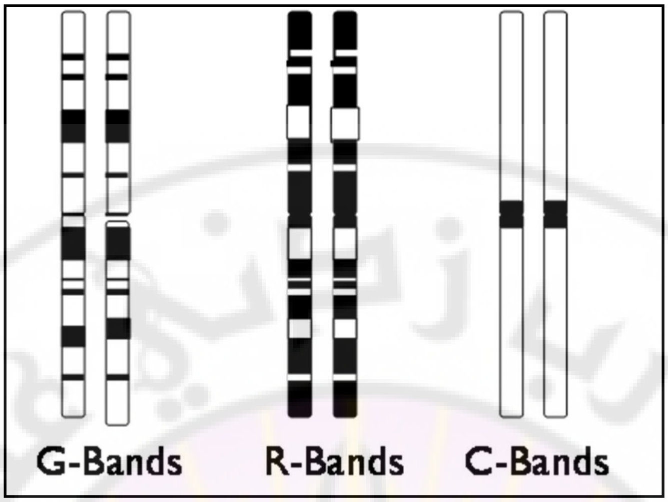
1. تلوين بملون غيمزا Giemsa Bands: ويُظهر عصائب Bands تعرف بالعصائب G تعكس شدة تلون مختلفة للمناطق المختلفة من الصِبغي.

2. تلوين معاكس لـ Giemsa أو العصائب Reverse bands R-Bands) R).
3. تلوين منطقة القُسَيْم المركزي Centromere Bands C-Bands.
4. كما يمكن أيضاً استخدام مسابير مفلورة Fluorescent Probes لتمييز كل من الصِبغيات عن بعضها البعض.

يتم اتّباع آلية خاصة في ترقيم مناطق الصِبغي المختلفة بحيث يبدأ الترقيم من منطقة القُسَيْم المركزي باتجاه نهايتي ذراعي الصِبغي (مثال ترقيم الصِبغي 17). وهكذا، يمكن تحديد موضع Locus جين ما على الصِبغي بشكل دقيق. مثلاً: جين معينة تقع في الذراع الطويل للصِبغي /17/ في المنطقة 1 وفي العصابة 1 وفي تحت العصابة 2 بحيث يرمز لموقعها بـ: (17q1 1.2) (الشكل 10-2).



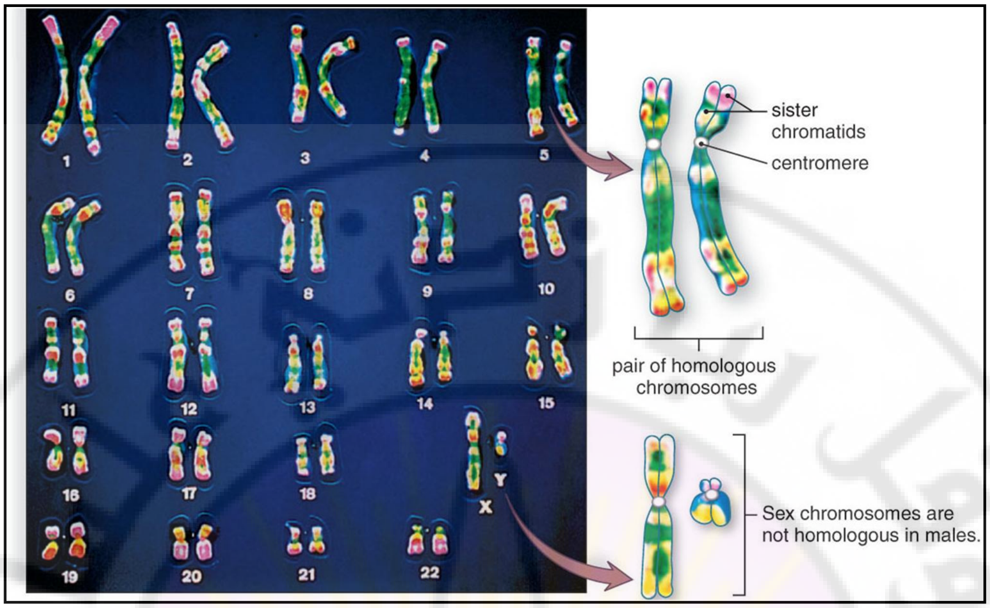
الشكل 10-2. ترسيم لبنية الصِبغيات. (يسار) بنية الصِبغي المؤلّف عادةً من ذراعين، قصير p وطويل q، تتوسطهما منطقة القُسَيْم المركزي Centromere وتقع منطقة التيلوميرات Telomeres في كل من طرفي الصِبغي. ويمكن تمييز نوعين رئيسيين من تتاليات الدنا؛ الجينات Genes والتتاليات المتكرّرة Repetitive Sequences، وتوجد هذه الأخيرة بكثرة عند طرفي الصِبغي وفي منطقة القُسَيْم المركزي. (يمين أعلى) الأشكال الثلاثة الأساسية للصِبغيات؛ متوسط المركز، غير متوسّط المركز، والطرفي. (يمين أسفل) طريقة ترقيم مناطق الصِبغيات الحاوية على تتالي معيّن أو جين، والتي تبدأ بتحديد رقم الصِبغي، ثم الذراع الطويل أو القصير، ثم المنطقة والعصابة وتحت العصابة.



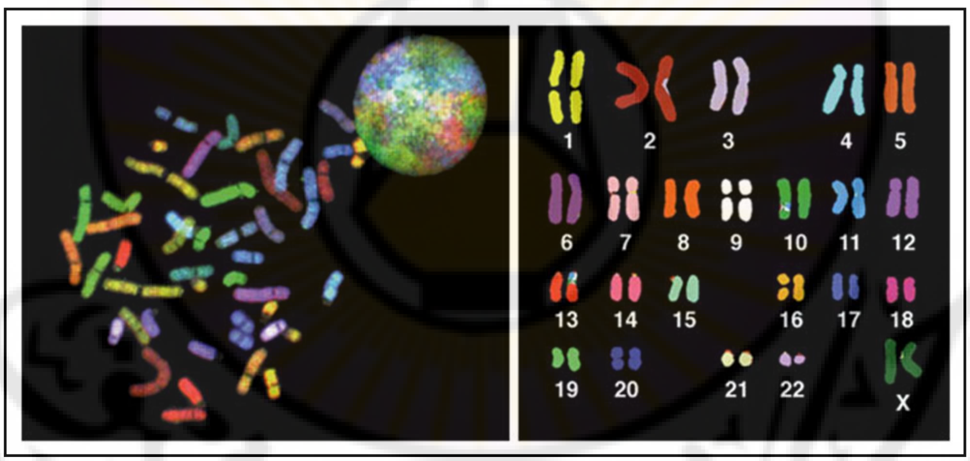
الشكل 10−3. ترسيم لطرق تلوين الصِبغيات. (يسار) تلوين غيمزا والذي يعطي عصابات G، (وسط) تلوين غيمزا مع معاكسة نمط عصابات G لتعطي عصابات R، (يمين) تلوين نوعي لمنطقة القُسَيْم المركزي.

ثانياً. أطوار الانقسام المنصّف Meiosis

تحوي الخلية البشرية الطبيعية /23/ شفعاً من الصِبغيات (/46/ صِبغياً، وبحيث نسمي الصيغة الصِبغية بـ 2N، أو الصيغة المضاعفة Diploid) يأتي نصفها من صِبغيات الأب (المحتواة في النطفة Sperm) ونصفها الآخر من الأم (المحتواة في البويضة Egg). تكون الأشفاع /23/ من الصِبغيات متشابهة مع بعضها (أي كل قرين من شفع الصِبغيات يشبه الآخر) في خلايا الأنثى، وهي /22/ شفعاً من الصِبغيات الجسدية Autosomes وشفع واحد من الصِبغيات الجنسية Sex Chromosomes. أما لدى الذكر، فتتشابه الصِبغيات الجسدية، كلٌّ مع قرينه، إلاّ أن الصِبغيات الجنسية تحتوي صِبغيين غير متماثلين أحدهما الصِبغي X والآخر الصِبغي Y، بينما يكون كلا الصِبغيين الجنسيين لدى الأنثى هما صِبغيا X. ويؤدّي الانقسام المنصّف إلى فصل قريني كل من أزواج الصِبغيات بعضهما عن بعض ليكون لدى الأعراس /23/ صِبغياً فقط وليس /23/ شفعاً من الصِبغيات ($1N = 1 X 23$)، وتكون الصيغة الصِبغية مفردة Haploid. ويكون لدى خلية البويضة /22/ صِبغياً جسدياً إضافة إلى الصِبغي X، بينما تمتلك النطفة /22/ صِبغياً جسدياً إضافةً إلى صِبغي X أو صِبغي Y (الشكل 10−1). يمكن تمييز أزواج الصِبغيات عن بعضها البعض بسبب اختلاف أحجامها وقابليتها للتلون بأصبغة خاصة. ويطلق على نمط وشكل الصِبغيات في خلايا ما اسم النمط النووي Karyotype، إذ تتم دراسة هذا النمط في المخابر لتأكيد أو نفي وجود خلل في عدد أو في شكل الصِبغيات (الشكلان 10−4 و 10−5) (انظر الفصل الرابع).

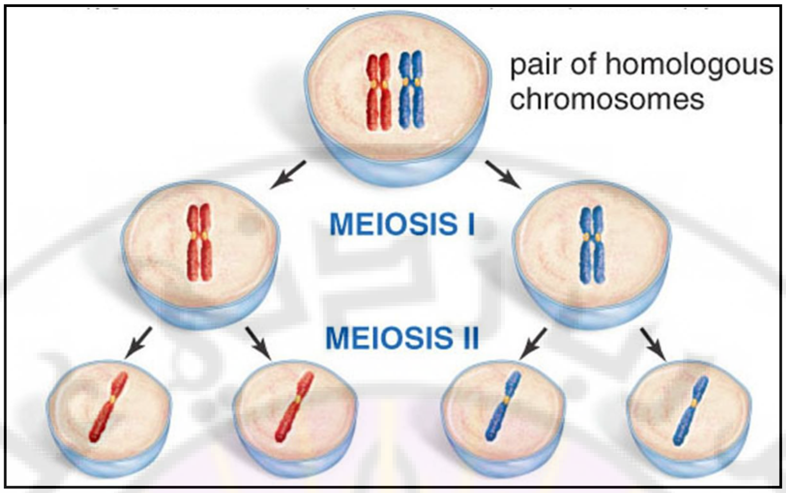


الشكل 10–4. صورة للنمط النووي Karyotype للصِبغيات في خلية ذكرية بشرية (/22/ شفع من الصِبغيات الجسدية إضافةً إلى صِبغيين جنسيين X و Y).



الشكل 10–5. صورة للنمط النووي Karyotype للصِبغيات في خلية أنثوية بشرية (22 شفع من الصِبغيات الجسدية إضافةً إلى صِبغيين X).

يتم الانقسام المنصّف بمرحلتين اثنتين (الشكل 10–6): الانقسام المنصّف الأول Meiosis I، والانقسام المنصف الثاني Meiosis II. ينجم عن الانقسام المنصّف الأول انفصال الصِبغيات القرينة بعضها عن بعض ليَنتُج عن الخلية الأم، التي تحوي /23/ شفعاً من الصِبغيات المُضاعَفة، خليتان بنتان تحوي كل منهما /23/ صِبغياً مُضاعَفاً. يبدأ بعد ذلك الانقسام المنصّف الثاني لينتج عنه أربع خلايا تحوي كل منها /23/ صِبغياً غير مُضاعَف، أي ينفصل في الانقسام المنصف الثاني الصبيغيين الأخوين Sister Chrromatids لكل صِبغي مُضاعَف ، بشكل يشبه ما يحصل في الانقسام الخيطي).



الشكل 10–6. ترسيم مبسّط لمرحلتَيْ الانقسام المنصّف: الأول Meiosis I والثاني Meiosis II. يوضّح الشكل أن من ينفصل بعضه عن بعض في الانقسام الأول هما الصِبغيان القرينان، بينما ينفصل الصُبَيْغيان الأخوان للصِبغي المضاعف نفسه بعضهما عن بعض خلال الانقسام الثاني.

تطابق آليات تشكّل مغزل الانقسام خلال الانقسام المنصّف تلك المستخدمة في الانقسام الخيطي، إذ تلتصق ألياف مغزل الانقسام مع الحيّزات الحركية الملتصقة على الجُسَيْمات المركزية للصِبغيات.

تتألف أطوار الانقسام المنصف الأول من أربعة أطوار شبيهة من حيث الاسم بأطوار الانقسام الخيطي هي: الطور الأول Prophase I)1)، الطور التالي 1 (Metaphase I)، طور الصعود 1 (Anaphase I)، والطور الانتهائي 1 (Telophase I). ينتهي الانقسام المنصّف الأول بطور أخير يشبه إلى حدّ ما طور انفصال الخلايا يدعى بالطور بين التحرّكين Interkinesis. وتتألّف أطوار الانقسام المنصّف الثاني أيضاً من أربعة أطوار هي: الطور الأول 2 (Prophase II)، الطور التالي 2 (Metaphase II)، طور الصعود 2 (Anaphase II)، والطور الانتهائي 2 (Telophase II)، تنتهي أيضاً بانفصال الخلايا عن بعضها البعض.

ونستطيع أن نجمل أحداث الانقسام المنصف بما يأتي (الشكلان 10–7 و 10–8):

1. يتضاعف الدنا في الطور S من الدورة الخلوية وتعبر الخلية إلى الطور G2 لتتحضّر للانقسام.
2. تتكثف الصِبغيات المُضاعَفة بحيث تصبح مرئية في الطور الطليعي الأول 1 (Prophase I) ، وتتشابك كل من أزواج الصِبغيات القرينة مع بعضها، ويتشدّف الغلاف النووي. تحصل ظاهرة العبور بعد تشابك الصِبغيات.
3. تتحرك الصِبغيات المُضاعَفة، والمتشابكة، على طول مغزل الانقسام حتى تتوازن لتصل إلى المنطقة المتوسطة، بمسافة متساوية تقريباً بين قطبي الخلية وذلك ضمن الطور التالي 1 (Metaphase I).

تظهر الرباعية Tetradبوضوح خلال هذا الطور، بحيث يتوضع الصِبغيان القرينان المُضاعفان بعضهما مقابل بعض.

4. تتحرك الصِبغيات القرينة في طور الصعود 1 (Anaphase I) باتجاه أحد قطبي مغزل الانقسام، وتنفصل بذلك أزواج الصِبغيات القرينة بعضها عن بعض.

5. يبدأ انفصال الخليتين البنتين في الطور الانتهائي 1 (Telophase I) وتتشكل نواتا الخليتين البنتين، اللتين تضمان الآن واحداً فقط من كل من أشفاع الصِبغيات القرينة المُضاعَفة في الخلية الأم. وهكذا، تُختزل الصيغة الصِبغية من المضاعفة Diploid إلى المفردة Haploid في نهاية الانقسام المنصّف الأول.

6. تنفصل الخليتان البنتان بعضهما عن بعض في الطور بين التحركين Interkinesis بشكل كامل لتحتوي كل منهما على /23/ فقط من الصِبغيات المُضاعَفة (كل صِبغي مؤلف من صُبَيْغيين أخوين).

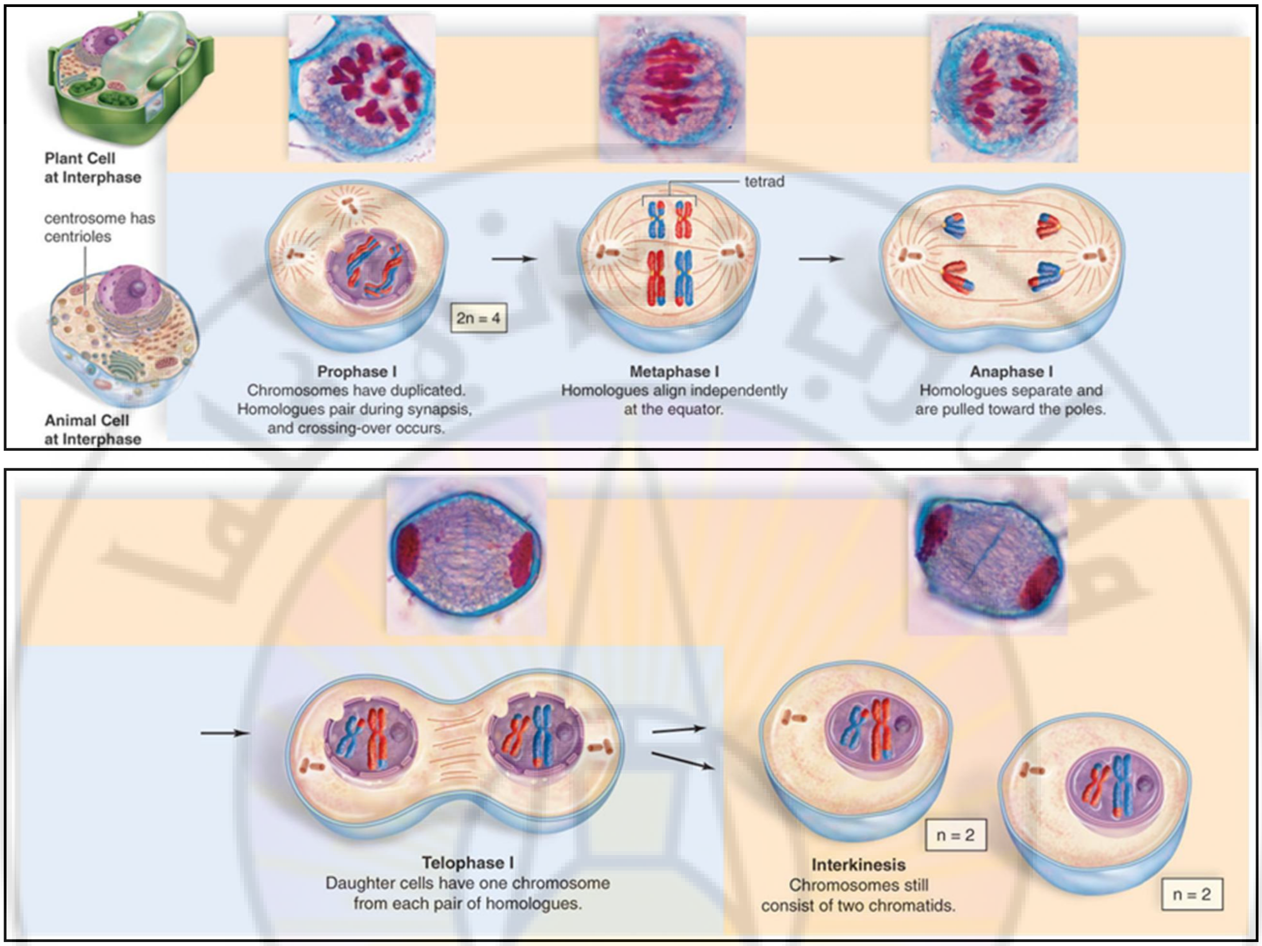
7. يبدأ الطور الأول 2 (Prophase II) بتشدّف نواتي الخليتين البنتين الناجمتين عن الانقسام النصفي 1 (Meiosis I).

8. تتوضّع الصِبغيات المُضاعَفة على الصفيحة المتوسطة في الطور التالي 2 (Metaphase II).

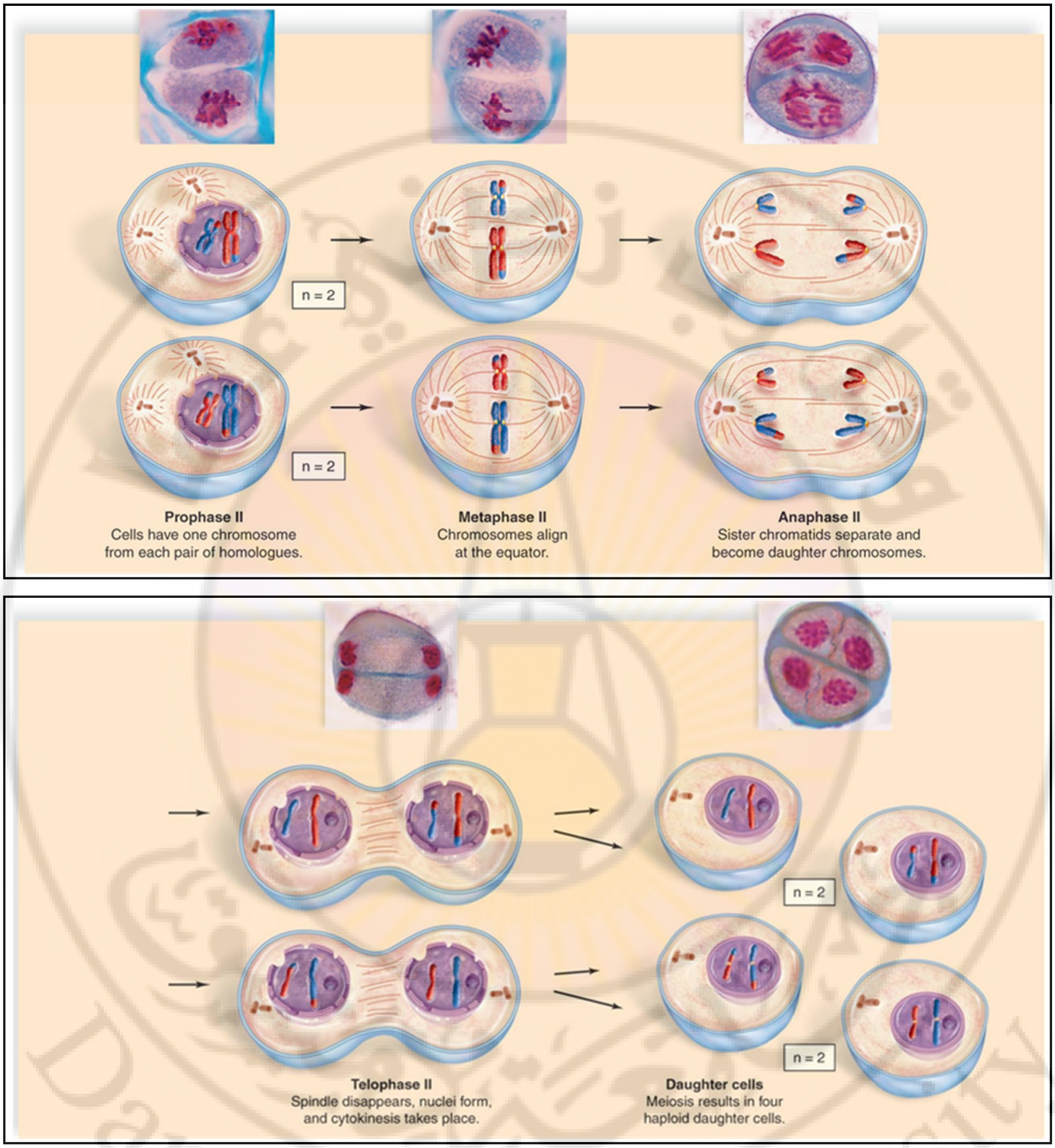
9. تنفصل الصُبَيْغيات الإخوة للصِبغيات المُضاعَفة بعضها عن بعض وتتوجّه نحو أحد قطبي الخلية في طور الصعود 2 (Anaphase II).

10. تبدأ الخلايا البنت بالانفصال بعضها عن بعض وإعادة تشكيل النوى داخلها في الطور الانتهائي 2 (Telophase II).

11. تنفصل الخلايا البنت كلياً في طور انفصال الخلايا Cytokinesis لينتج أربع خلايا بنات كل منها تحوي صيغة صِبغية 1N مختزلة، /23/ صِبغياً غير مضاعف، بالمقارنة مع الخلية الأم الاصلية ذات الصيغة 2N.



الشكل 10-7. ترسيم لأطوار الانقسام المنصف الأول Meiosis I.



الشكل 10-8. ترسيم لأطوار الانقسام المنصف 2 (Meiosis II).

ثالثاً. مقارنة بين الانقسام المنصّف والانقسام الخيطي

على الرغم من وجود العديد من التشابهات بين الانقسامين المنصف والخيطي، فهناك أيضاً الكثير من الاختلافات بينهما تتعلّق بالتفاف أزواج الصِبغيات القرينة والمُضاعَفة بعضها على بعض (أو ما يسمّى بالتشابك Synapsis)، وما ينجم عن ذلك من احتمال تبادل لقطع من الصِبغيات المتشابكة خلال ظاهرة العبور Crossing Over. إلاّ أن أهم الاختلافات على الإطلاق هو تغير الصيغة الصِبغية للخلية الأم من مضاعفة الصيغة الصِبغية 2N إلى مفردة (أحاديّة) الصيغة الصِبغية 1N. ويمكن إجمال الفروق بين الانقسام المنصف والانقسام الخيطي بالجدول 10-1 والشكل 10-9:

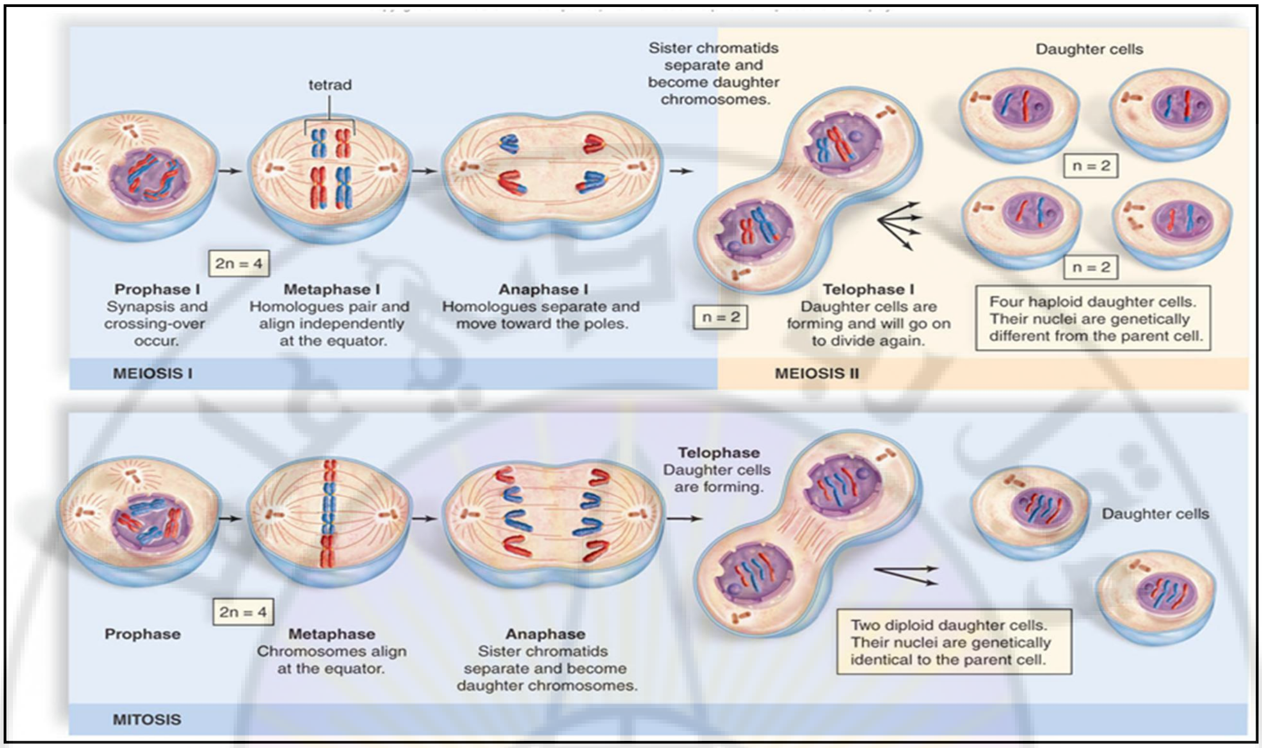
الجدول 10-1: مقارنة بين الانقسام المنصّف والانقسام الخيطي

الانقسام المنصّف Meiosis	الانقسام الخيطي Mitosis
يحدث تضاعف الدنا في الطور البيني قبل Meiosis I.	يحدث تضاعف الدنا في الطور البيني قبل Mitosis.
يتطلّب انقسامين للنواة.	يتطلّب انقساماً واحداً فقط للنواة.
يحدث تشابك Synapsis في Prophase I بالترافق مع العبور Cross over بين الصبيغيين غير الأخوين Non Sister Chromatidsللصِبغيات القرينة Homologous Chromosomes	لا يحصل تشابك للصِبغيات
ينتج عنه أربع خلايا بنات بعد طور انفصال الخلايا.	ينجم عنه خليتان بنتان.
تتوضّع الصِبغيات القرينة بعضها مقابل بعض على صفيحة الطور التالي الأول Metaphase I.	تتوضع كافة الصِبغيات مفردةً على صفيحة الطور التالي Metaphase.
تكون الخلايا الأربع ذات نمط مفرد Haploid (صيغة مفردة 1N).	تكون الخليتان البنتان ذاتا نمط مضاعف Diploid (صيغة صِبغية مزدوجة 2N).
بعد انتهاء الانقسام، تكون الخلايا البنات غير متطابقة فيما بينها وفيما بينها وبين الخلية الأم.	في الانقسام الخيطي تكون الخليتان متطابقتان فيما بينهما وأيضاً مطابقتان للخلية الأم.
يقوم بإنتاج الأعراس Gametes.	يؤدي إلى تكاثر الخلايا ونمو الكائن الحي.

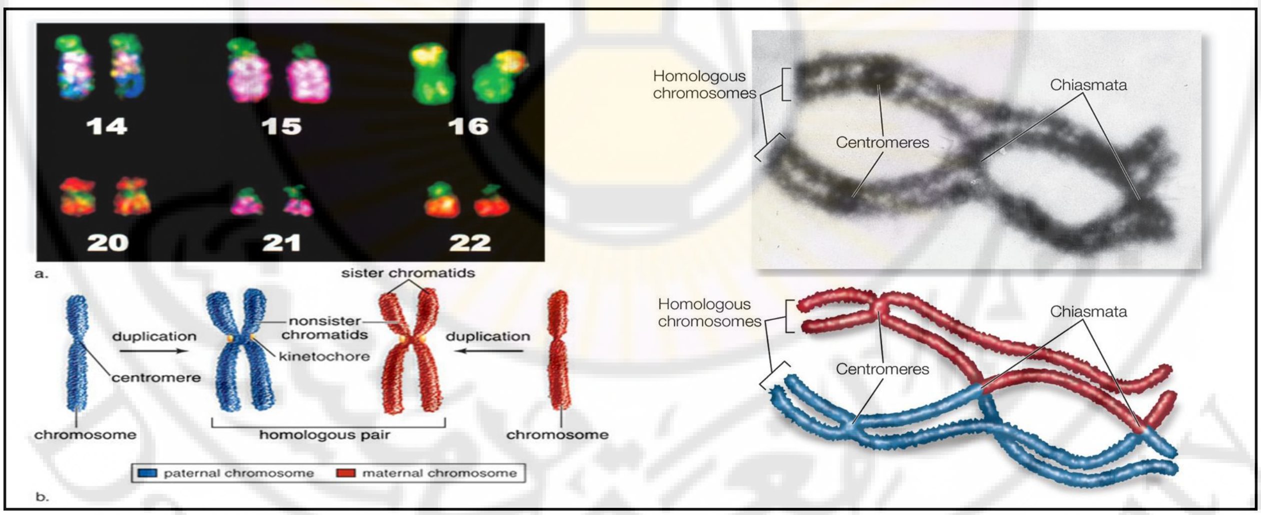
وهكذا، تتناوب دورة حياة الانسان بين النمط الفرداني (في الخلايا الأعراس التي تنتج عن طريق الانقسام المنصّف) والنمط المزدوج (في الخلية المُخصَبَة والطفل والإنسان البالغ والذين تنمو خلاياهم بواسطة الانقسام الخيطي).

رابعاً. أحداث خاصّة مميّزة للانقسام المنصّف (التشابك، وظاهرة العبور، والبنية المتصالبة، والبنية الرباعية)

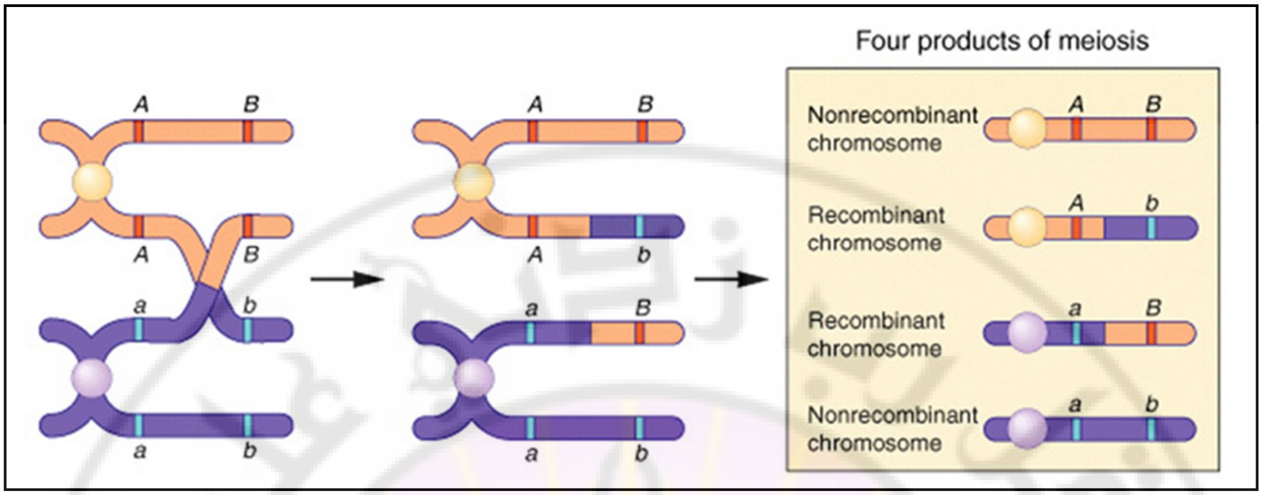
تُعدُّ هذه المظاهر الأربعة من أهم العمليات التي تحدث خلال الطورين الأولين من الانقسام المنصف الأول؛ Prophase I و Metaphase I. يرتبط الصِبغيان القرينان والمُضاعَفان خلال الطور Prophase I بعضهما ببعض بواسطة بنى بروتينية خاصّة، ويدعى ذلك بالتشابك Synapsis. يحدث خلال ذلك تبادل لبعض قطع الصِبغيين بين الصُبيغيين غير الأخوين Non–Sister Chromatids (وهما صُبيغيّان يتبع كل منهما لأحد الصِبغيين القرينين). ويؤدي التشابك إلى تشكل بنية متصالبة تدعى Chaismata تربط الصِبغيين القرينين بعضهما مع البعض، بينما يكون القُسَيْمان المركزيان Centromeres متباعدين (الشكل 10–10). يتم تبادل قطع الصِبغيين بسبب التماثل (ولكن ليس التطابق) بين بنية الدنا بين كل من الصِبغيين المقترنين وبالتالي بين الصُبَيْغيين غير الأخوين، بحيث يحصل كلٌّ منهما على قطعة من الصُبَيْغي الأخر، ويدعى ذلك بظاهرة العبور Crossing Over. وعلى الرغم من أن القطع المتبادلة (العابرة) عادةً ما تحمل نفس عدد الجينات وتسلسل دنا متماثل، فإن بعض الخصائص الوراثية المختلفة بين صِبغيي الأب والأم (الجدّ والجدّة نسبةً إلى النطفة أو البويضة) تتوزع بشكل متبادل بين الصِبغيين نتيجة ظاهرة العبور، وهكذا، يحمل عندها صِبغي الأب بعض خصائص الأم ويحمل صِبغي الأم بعض خصائص الأب ويسمى كلٌّ منهما بالصِبغي المأشوب Recombinant Chromosome نتيجة امتلاكه تسلسلات دنا جديدة. وبينما تحدث ظاهرة التأشيب Recombination في الصُبَيْغيين غير الأخوين، فإن الصُبَيْغيين الآخرين عادةً ما يحتفظان بتكوينهما الوراثي نفسه بسبب عدم تبادلهما أية قطع. وهكذا، وعند نهاية جميع أطوار الانقسام المنصف ينتج عن كل من أزواج الصِبغيات المُضاعَفة أربعة صِبغيات، اثنان منهما مأشوبان Recombinant، واثنان غير مأشوبين Non–Recombinant تتوزع بشكل مستقل بين الخلايا البنات الأربع (الشكل 10–11).



الشكل 10–9. مقارنة بين أطوار الانقسام المنصّف والانقسام الخيطي.

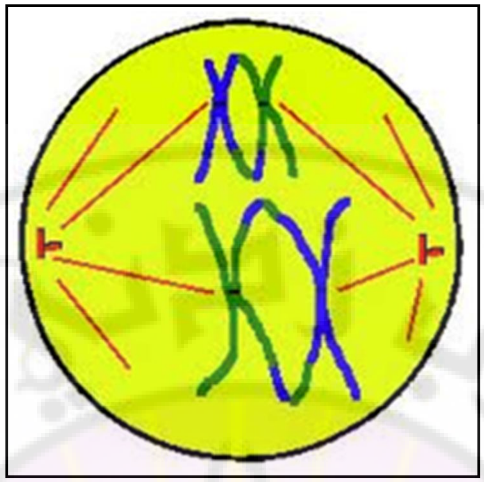


الشكل 10–10. ترسيم يبيّن التشابك والعبور بين الصِبغيات المُضاعَفة القرينة. (يسار أعلى) تظهر الصِبغيات القرينة المكوّنة لكل شفع من الصِبغيات. (يسار أسفل) يبيّن تضاعف Duplicationالصِبغيات القرينة إذ يكون كل صِبغي مُضاعَف مؤلفاً من صبيغين أخوين Sister Chromatids كما يتقارب الصبيغان اللذان ينتميان لأحد الصِبغيين القرينين، ويدعيان الصبيغيان غير الأخوان Non-Sister Chromatids. (اليمين أعلى) صورة بالمجهر الإلكتروني تُظهر البنية المتصالبة إثر التشابك بين الصِبغيين القرينين (اليمين أسفل) رسم تخطيطي يوضّح التشابك وعبور أجزاء بين الصِبغيين القرينين (لاحظ القطع الحمراء والزرقاء المتبادلة).



الشكل 10 −11. يمكن أن ينتج عن ظاهرة العبور نوعان من الصِبغيات في نهاية أطوار الانقسام المنصّف لكل شفع من الصِبغيات القرينة؛ صِبغيان غير مأشوبين Non−Recombinant، وصِبغيان مأشوبان Recombinant حصل بينهما تبادل في المعلومات الوراثية بين الصِبغيين القرينين.

وكما أشرنا آنفاً، يحتوي كل صِبغي على صُبَيْغيين أخوين Sister Chromatids، ويقترن أحد هذين الصبيغيين مع الصبيغي التابع للصِبغي القرين الآخر ليشكلا معاً صبيغيين غير الأخوين Non−Sister Chromatids، الأمر الذي يؤدّي إلى تشكل بنية تدعى الرباعية Tetrad، والمؤلّفة من أربع صُبَيْغيات جنباً إلى جنب (الشكل 10−12). وعلى الرغم أنّ تشكّل الرباعية يبدأ منذ تشابك الصِبغيات القرينة خلال الطور الأول Prophase I، إلّا أنّ درجة تعقيد التشابك تكون عالية في هذا الطور مما لا تتوضّح معه الرباعية، والتي لا تبدو جليّة إلّا بعد اختفاء البنية المتصالبة وابتعاد الصِبغيات القرينة بعضها عن بعض في نهاية الطور الطليعي الأول وبداية الطور التالي الأوّل Metaphase I. والجدير بالذكر أنّ التشابك الجزئي بين الصِبغيين القرينين يبقى إلى أن تتوضّع الصِبغيات القرينة على صفيحة الطور التالي الأوّل، إذ يبقى ذلك ضرورياً لتحرّك الصِبغيات القرينة المتشابكة كجسم واحد يُلتقط من قبل أنيبيات الجُسَيْمين المركزيين التي ترتبط مع جُسَيْم حركي واحد لكل من الصِبغيين المُضاعَفين وليس بكلا الجُسيمين الحركيين، كما هو مبيّن بالشكل 10−12.



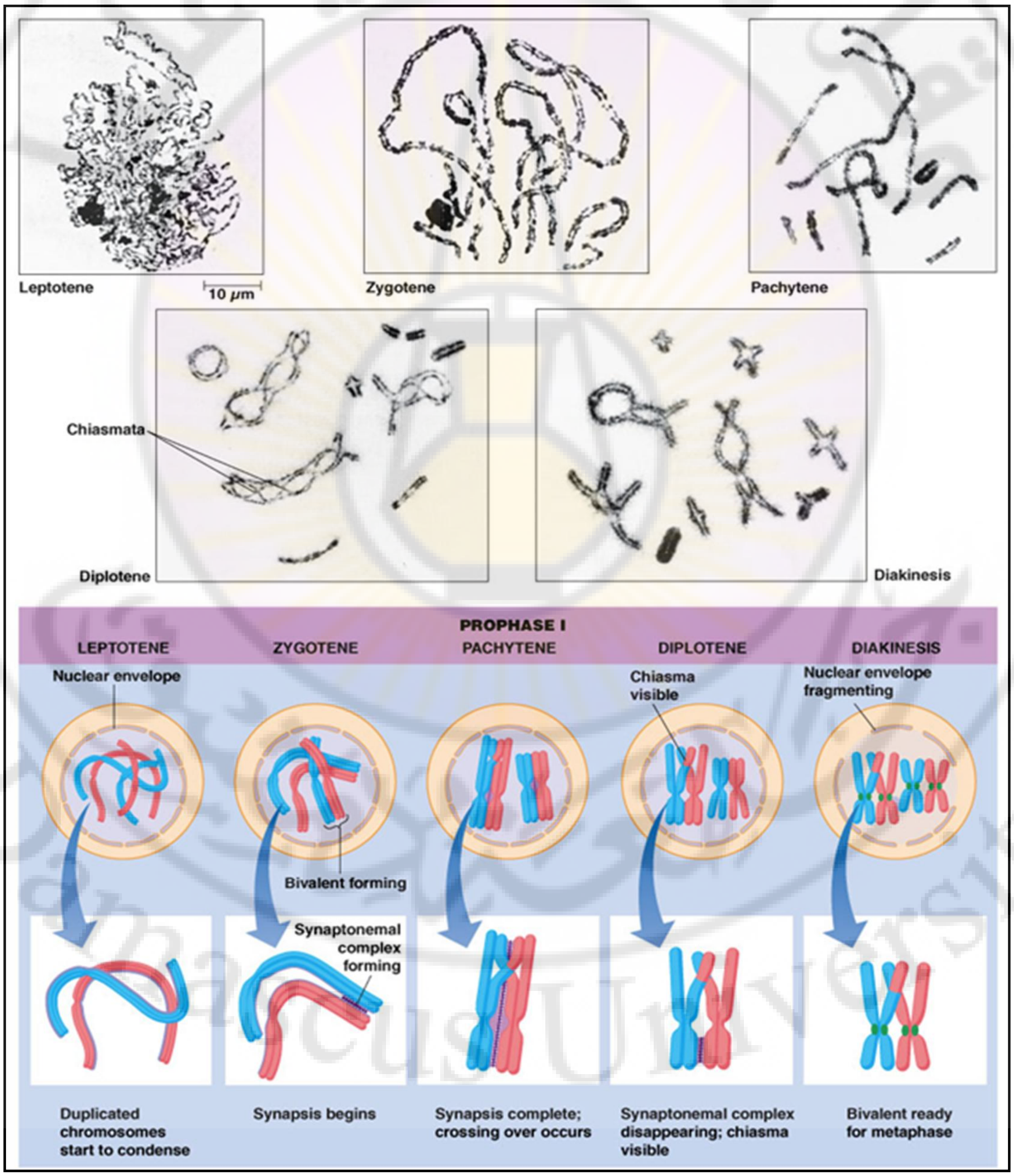
الشكل 10-12. ترسيم مبسّط يُظهر الرباعية Tetrad بشكل واضح في الطور التالي الأوّل Metaphase I، إذ لا تزال الصِبغيات القرينة المضاعفة متشابكة بعضها مع بعض مما يشكّل بنية تتألف من أربعة صُبَيْغيات. لاحظ أنّ أنيبيبات الجسيمين المركزيين ترتبط مع واحد فقط من الجسيمين الحركيين لكل صِبغي مضاعف، حيث يؤكّد ذلك أهمية التشابك الجزئي المتبقّي بين الصِبغيين القرينين ليتحرّكا كجسم واحد على مغزل الانقسام في الطور التالي الأول.

تميّز خمسة تحت أطوار Sub-Phases الطور الأول من الانقسام المنصّف الأول Meiosis I(الشكل 10-13).

1. **مرحلة الخيوط الرفيعة Leptotene:** تقصر الصِبغيات وتصبح مرئية ومحددة المعالم.
2. **مرحلة الخيوط المتزاوجة Zygotene:** تتقارب الصِبغيات القرينة من بعضها البعض وتشكّل أزواجاً Pairs، ويدعى ذلك بالتشابك Synapsis. يجري بعدها تكثّف للصِبغيات المقترنة.
3. **مرحلة الخيوط الثخينة Pachytene:** يتكوّن كل صِبغي من صُبيغيين أخوين بحيث يظهر أن لكل شفع مقترن من الصِبغيات القرينة أربعة من الصبيغيات Chromatids وتتشكّل عندها الرباعية Tetrad. يلتقي الصبيغيان غير الأخوين في نقاط عدة تدعى بالبنى المتصالبة Chiasmata، بحيث تشكل كل نقطة تلاقي عند كل بنية متصالبة Chiasma موقعاً لتبادل المعلومات الوراثية بين الصبيغيين غير الأخوين. يحدث ذلك بسبب قطع وإعادة ربط الصُبَيْغيين غير الأخوين وتدعى هذه العملية بالتأشيب Recombination، وهي العملية المسؤولة عمّا يسمى بظاهرة العبور Crossing Over.

4. **مرحلة الخيوط المضاعفة Diplotene:** تنتهي قوى التشابك التي تجمع الصِبغيين القرينين مع بعضهما البعض ويبدأ الصِبغيان بالانفصال Disjunction.

5. **مرحلة انفصال الصِبغيات Diakinesis:** يتم انفصال الصِبغيين القرينين عن بعضهما بشكل جزئي بعد أن تبادل الصُبَيْغيان غير الأخوين بعض المعلومات الوراثية. يتم تكثّف الصِبغيات مرة أخرى، وتختفي البنى المتصالبة كلياً معلنةً انتهاء الطور الطليعي الأول للانقسام المنصّف الأول Meiosis I



الشكل 10–13. تحت أطوار الطور الأول للانقسام المنصف الأول Prophase I.

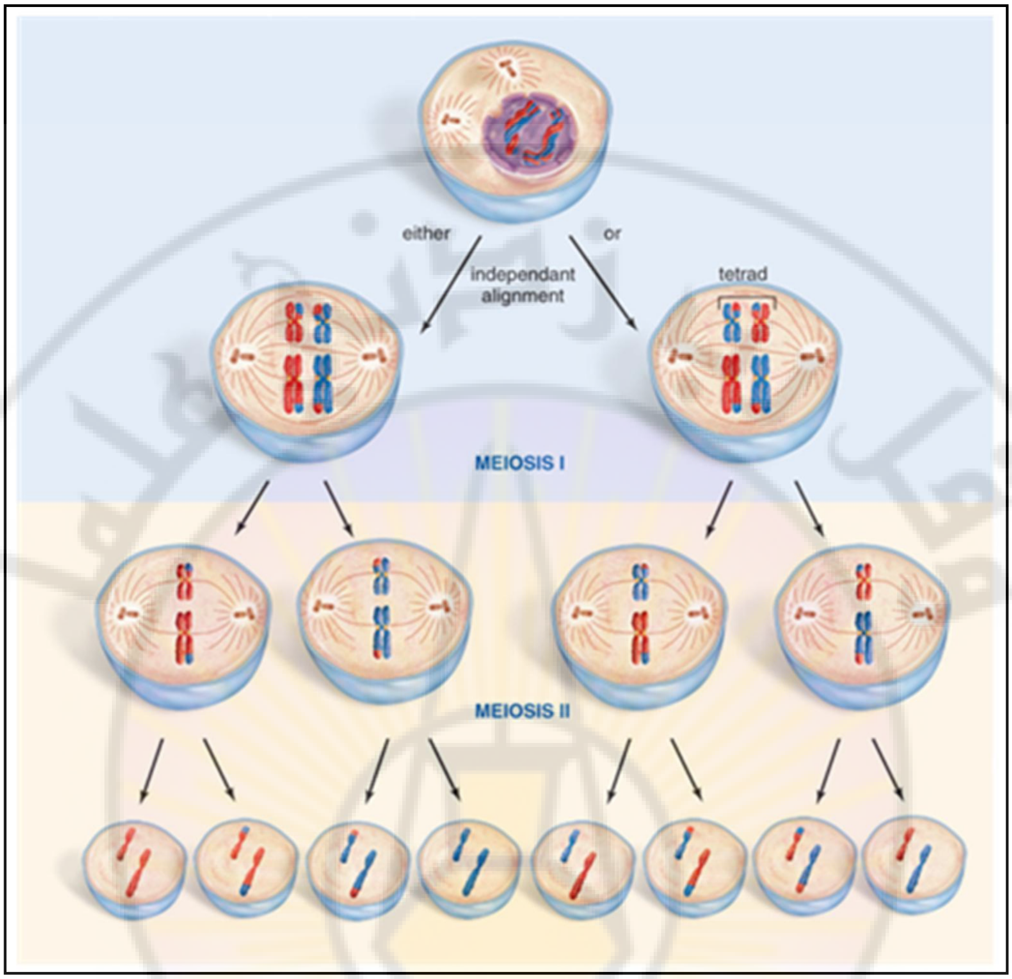
خامساً. يسهم التباين الوراثي خلال التكاثر الجنسي والانقسام المنصف بتطور الكائنات

تحدد الجينات التكوين الوراثي للكائنات الحية. وبسبب وجود نمط مضاعف Diploid لدى خلايا الانسان، فإن التكوين الوراثي، وكما ذكر سابقاً، يعتمد على أنواع الأّليلات (جمع أليل) الموجودة لكل جين، وفيما إذا كان الأليل سائداً أو متنحياً أو متساوي السيادة. يؤدي انتقال الأليلات بين الخلايا الأعراس خلال التكاثر الجنسي إلى تغير في التكوين الوراثي للخلايا البنات بالمقارنة مع الخلية الأم، والذي ينجم عنه بالضرورة تغير في التكوين الوراثي للبيضة المُخصَبَة والكائن الحي بالمقارنة مع أيٍّ من والديه.

يكون تصرف الصِبغيات خلال التكاثر الجنسي (الانقسام المنصّف) مسؤولاً عن معظم التباين الحاصل لدى أفراد كل جيل. وبالتحديد، تسهم ثلاث آليات في إحداث ذلك التباين هي: التفارز (الفرز) المستقل، العبور، والإخصاب العشوائي.

I.V. التفارز المستقل Independent Assortment

يحدث خلال الطور التالي الأول للانقسام المنصّف Metaphase I توجه عشوائي لأحد الصِبغيات القرينة باتجاه أحد قطبي مغزل الانقسام، بحيث يكون احتمال توجه صِبغي الأم مثلاً هو /50%/ تجاه أحد القطبين و /50%/ تجاه القطب الآخر. وبذلك يكون احتمال أن تأخذ الخلية البنت إما صِبغي الاب أو صِبغي الأم (من أيّ من أزواج الصِبغيات الـ /23/ لدى الإنسان) هو /50%/. وبسبب كون كل شفع قرين من الصِبغيات يتوجه نحو قطبي المغزل بشكل مستقل عن الأزواج الأخرى، فإنه وبنهاية الانقسام المنصّف الأول Meiosis I تمتلك كل من الخليتين البنتين أحد صِبغيي الوالدين لكل من أزواج الصِبغيات، وبشكل مستقل لكل شفع على حدة. يسمّى ذلك بالتفارز المستقل، ويكون مسؤولاً رئيسياً عن التباين في التكوين الوراثي لدى كل من الخلايا الناجمة عن الانقسام المنصف. إن عدد التوليفات الممكنة عندما يتوجه كل من أزواج الصِبغيات بشكل مستقل عن الآخر هو /2^n/، إذ يمثّل /n/ عدد الصِبغيات في النمط المفرد Haploid. عند الإنسان يساوي ذلك /2^{23}/ أي نحو /8.4/ مليون توليفة ممكنة. وهكذا، فإن كل نطفة أو بويضة ننتجها خلال حياتنا تمتلك أحد التوليفات من بين /8.4/ مليون توليفة ممكنة!! وهو ما يؤدي بالضرورة إلى اختلاف التكوين الوراثي لكل منا عن أبويه وأيضاً عن أشقائه!

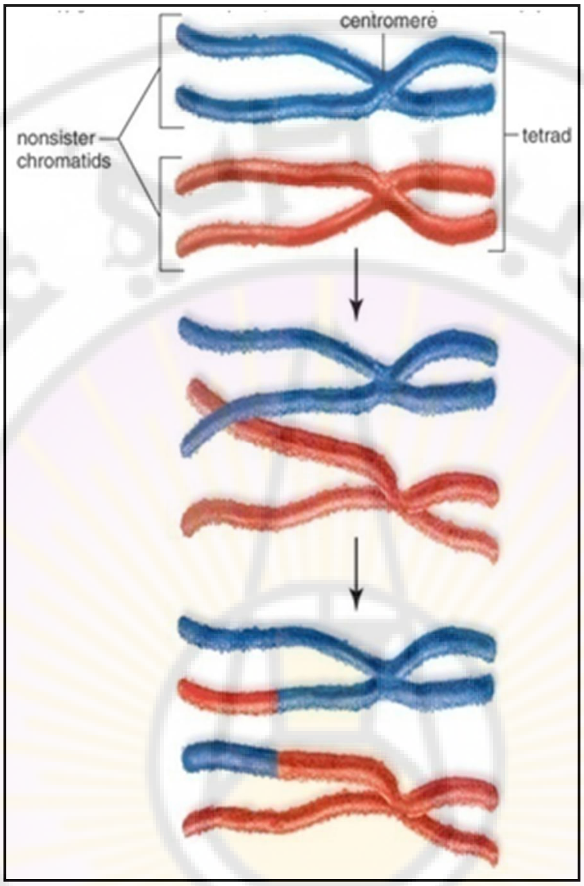


الشكل 10–14. التفارز المستقل Independent Assortment، والذي ينتج عنه أعراس مختلفة. يظهر في هذا الشكل المبسّط احتمالان مختلفان لتوضّع الصِبغيات القرينة بعضها مقابل بعض في الطور التالي الأول للانقسام المنصف الأوّل، حيث يكون في الاحتمال الأول توضّع الصِبغيين باللون الأزرق في جهة واحدة (بالقرب من الجُسَيْم المركزي إلى اليمين)، بينما يكون توضعهما مختلفاً في الاحتمال الثاني (واحد إلى اليمين والآخر إلى اليسار).

II.V. العبور Crossing Over

تبدأ ظاهرة العبور باكراً جدّا خلال Prophase I، بحيث تتقابل كل جين في أحد صُبَيْغيي الصِبغيين القرينين مع مقابلتها في الصبيغي غير الأخ للصِبغي القرين الآخر، ويحصل بعدها تبادل لقطع من الصبيغيين قد تحوي عشرات إلى مئات من الجينات المتقابلة (الشكل 10–15). تحصل وسطياً عند الإنسان ثلاثة حوادث عبور لكل من أزواج الصِبغيات الـ /23/، ويختلف ذلك حسب حجم الصِبغي وموقع القُسَيْم المركزي.

وهكذا، تسهم ظاهرة العبور أيضاً في التنوع الهائل للصِبغيات التي تمتلكها الخلايا الأعراس الناجمة عن الانقسام المنصف!



الشكل 10-15. ظاهرة العبور Crossing Over.

III.V. الإخصاب العشوائي Random Fertilization

تزيد الطبيعة العشوائية للإخصاب من درجة التباين الوراثي الناجم عن الانقسام المنصف. إذ، وكما رأينا، تمثّل كل من النطفة والبويضة أحد الاحتمالات الـ /8.4/ مليون الناجمة عن التفارز المستقل.

وهكذا، فإن انصهار النطفة والبويضة معاً يؤدي إلى ظهور بيضة مُخصَبَة بتكوين وراثي يمثل واحداً من /70/ ترليون احتمال ($2^{23}X2^{23}$)! وإذا ما أخذنا بالاعتبار التباين الناجم عن العبور، عندئذٍ نتحدث عن احتمالات بأرقام فلكية!

إذن، كلٌّ منّا مختلف فعلاً بتكوينه أو تكوينها الجيني عن باقي البشر، إلّا إذا كان لدى أحدٍ منّا توأم حقيقي!

لقد اعتبر العالم دارون Darwin (بنظريته الانتقاء الطبيعي Natural Selection) أن جمهرة معينة من الكائنات الحية (والبشر) تتطور اعتماداً على نجاح أو فشل تكاثرها، بحيث أن الجزء من تلك الجمهرة الذي تكيف مع التغيرات في بيئته الجديدة، واستطاع البقاء بسبب تكوينه الوراثي، هو الذي سيتمكن من متابعة

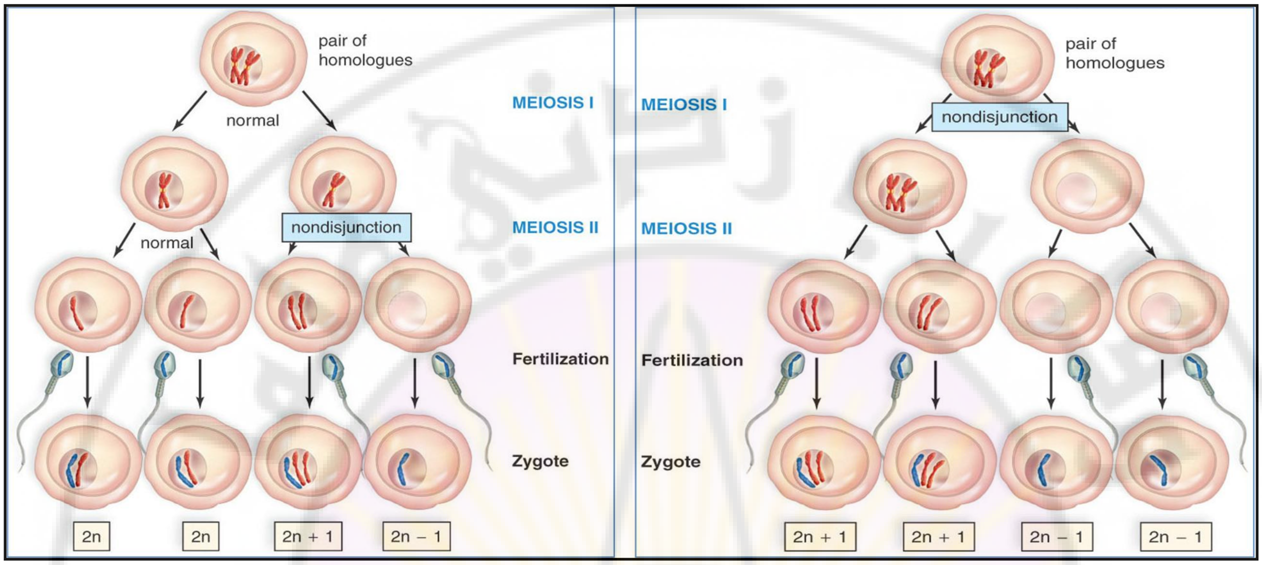
تكاثره وسينقل جيناته إلى الأجيال اللاحقة، بينما يفنى الجزء الآخر الذي لم يخوّله تكوينه الوراثي القدرة على الاستمرارية. يمكن لتوليفات معينة من الصِبغيات (والتي تَنتُج كما ذكرنا عن الانقسام المنصّف) أن تتكيف بشكل أفضل من غيرها مع الظروف البيئية المحيطة، كما قد تضيف الطفرات تنوعاً آخراً يكون له دور إيجابي في زيادة القدرة على التكيف، وبالتالي تستمر هذه الطفرات في المجتمع، بينما تتلاشى الأليلات الطافرة التي كان لها دور سلبي في التكيف.

سادساً. تنجم عدة أمراض وراثية عن الخلل في توزع الصِبغيات

يمكن أن تحصل بعض الشذوذات في انفصال وتوزع الصِبغيات خلال الانقسام المنصف، ويختلف إما عدد وإمّا شكل وحجم الصِبغيات في الخلايا الأعراس تبعاً للخلل الحاصل. يدعى نقصان أو زيادة أعداد الصِبغيات عن العدد الطبيعي (/23/ شفعاً لدى الإنسان) باختلال الصيغة الصِبغية Aneuploidy. ومن أكثر هذه الشذوذات شيوعاً هو شذوذ أُحاد الصِبغي Monosomy(أي أن صِبغي أحد أشفاع الصِبغيات الـ /23/ غير موجود، أو وجود /45/ صِبغياً عوضاً عن /46/) وشذوذ تثلّث الصِبغي Trisomy (أي وجود صِبغي زائد لأحد الأشفاع، أو وجود /47/ صِبغياً عوضاً عن /46/).

إن السبب الرئيسي في حدوث شذوذات أُحاد الصِبغي وتثلّث الصِبغي هو حوادث عدم انفصال الصِبغيات Non-Disjunction of Chromosomes أثناء الانقسام المنصّف (الشكل 10-16). يمكن أن يحدث عدم الانفصال في الانقسام المنصّف الاول عند فشل انفصال أحد الصِبغيين القرينين عن بعضهما خلال طور الصعود الأول Anaphase I، بحيث يذهب كل من الصِبغيين القرينين إلى إحدى الخليتين البنتين، بينما لا تملك الخلية الأخرى أياً منهما. كما يمكن أن يحدث عدم الانفصال في الانقسام المنصف الثاني حين يفشل الصبيغيان الأخوان في الانفصال بعضهما عن بعض، بحيث يذهب الصِبغي المُضاعَف كاملاً إلى أحد الخلايا الأعراس الأربع بينما تُحرم إحدى تلك الخلايا من ذلك الصِبغي. وهكذا، بعد الإخصاب وتشكيل البيضة المُخصَبَة تملك جميع الخلايا البنات شذوذات صِبغية في حال حصل عدم الانفصال في الطور Meiosis I، بينما يؤدي عدم الانفصال الحاصل خلال Meiosis II إلى بعض الخلايا المُخصَبَة السليمة وأخرى إما أحادية أو تثلثية الصِبغيات. ويجدر الذكر أنّ احتمال الشذوذ الصبغي في حال حدوث عدم الانفصال في الانقسام المنصف الأول هو /100%/، أي أن جميع البيوض المُخصَبة الناتجة عن إخصاب الأعراس تحمل شذوذات صبغية (أُحاد أو تثلّث)، بينما يكون احتمال شذوذ البيضة المُخْصَبة في حال عدم الانفصال خلال الانقسام المنصف الثاني أقل من /50%/، وذلك يعود لأنّ الأعراس التي تحوي

شذوذاً صبغياً غالباً ما تكون غير نَشِطَة، مما يُفقدها القدرة على التنافس مع الأعراس الأخرى السليمة التي تنتج في نفس الوقت، والتي لم تتعرّض لعدم الانفصال في الطور التالي للانقسام المنصف الثاني.



الشكل 10-16. عدم الانفصال Nondisjunction. (يمين) عواقب عدم انفصال الصِبغيات القرينة خلال الانقسام المنصّف الأول Meiosis I. (يسار) عواقب عدم انفصال صُبَيْغيات الصِبغي المضاعف خلال الانقسام المنصف الثاني.

المتلازمة: تعرّف المتلازمة Syndromeبمجموعة من الأعراض المترافقة التي تعكس اضطراباً معيّناً، وغالباً ما تؤدي الشذوذات الصِبغية إلى حدوث متلازمات تَظهَرُ أعراضها في العديد من الخصائص الشكلية والوظيفية للمريض.

ومن أشهر هذه المتلازمات (الشكل 10-17):

1. **متلازمة داون Down Syndrome**: ويكون الخلل هو تثلث الصِبغي /21/ (Trisomy 21) يترافق مع تخلف عقلي، قصر في القامة، وتشوهات في القلب. يكون تواتر حدوث متلازمة داون نحو 1/700 ولادة!

2. **متلازمة كلاينفلتر Klinefelter Syndrome**: ويكون الخلل هو وجود صِبغي X إضافي لدى الذكر (XXY Trisomy)، يترافق مع ضعف تطور الخصى وتثدي، إضافةً إلى أطراف طويلة وأكفّ كبيرة الحجم، أما مستوى الذكاء فعادةً ما يكون قريباً للمستوى الطبيعي. يكون تواتر حدوث متلازمة كلاينفلتر نحو 1/500 ولادة!

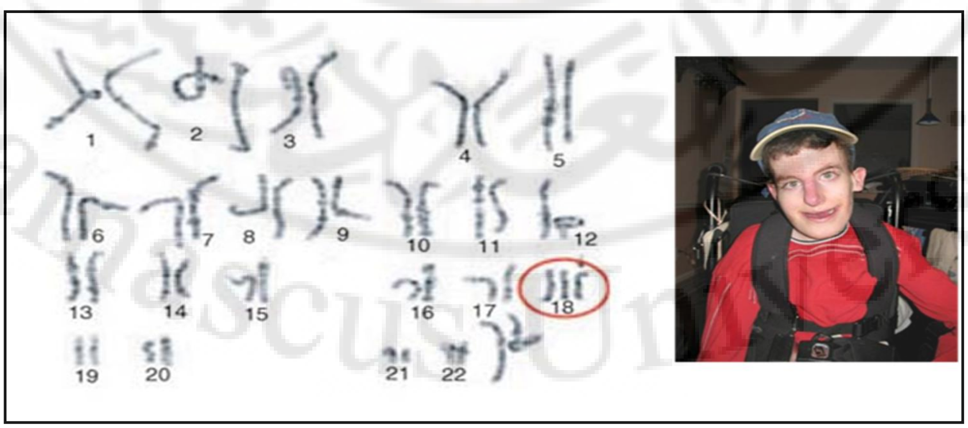
ويجدر الذكر أن إضافة صِبغي X لدى الأنثى أو صِبغي Y لدى الذكر لا تترافق مع أي شذوذات ومظاهر سريرية مَرَضية، أما إضافة X لدى الذكر أو Y لدى لأنثى، وكما رأينا في متلازمة كلاينفلتر، فتترافق غالباً مع أنماط ظاهرية تختلف عن الأنماط الطبيعية.

3. **متلازمة ترنر Turner Syndrome**: أحاد الصِبغي X لدى الإناث، إذ يكون لدى المريضة صِبغي X واحد فقط (XO Monosomy)، يترافق مع قصر بالقامة وسوء تشكل بالمبيض. يكون تواتر حدوث متلازمة ترنر نحو 5000/1 ولادة!



الشكل 10-17. أشهر المتلازمات الناتجة عن حوادث عدم الانفصال Nondisjunction. (يمين) متلازمة داون، (وسط) متلازمة كلاينفلتر، (يسار) متلازمة ترنر.

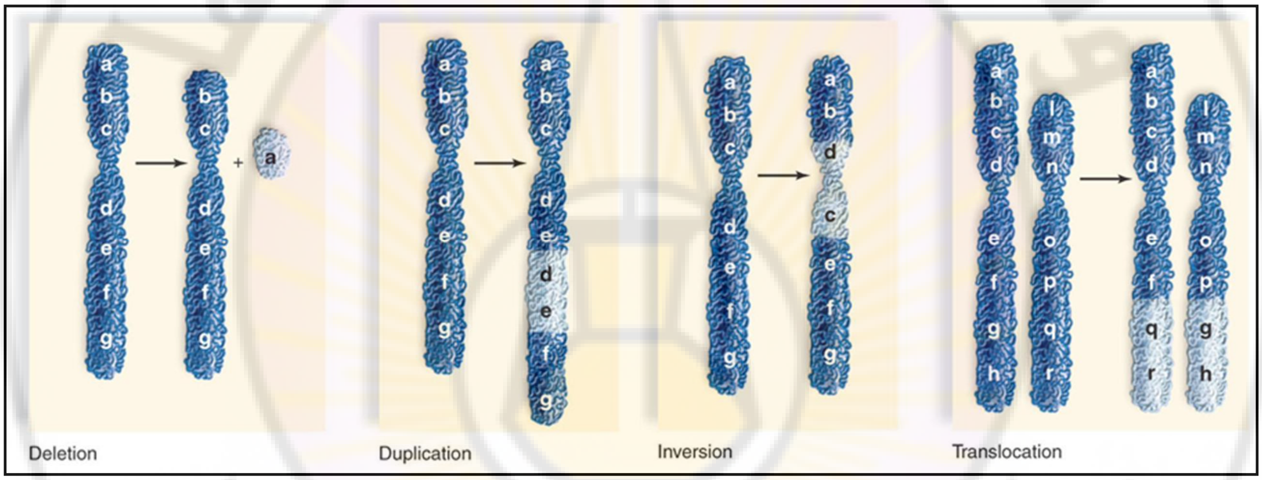
وهنالك عدة متلازمات أخرى أقل شهرة منها تثلّث الصِبغي 13 (Trisomy 13) أو ما يعرف بمتلازمة باتو (Syndroms Patau)، أو تثلّث الصِبغي 18 (Trisomy 18) أو ما يعرف بمتلازمة إدوارد (Edwards Syndroms) (الشكل 10-18).



الشكل 10-18. متلازمة إدوارد (تثلّث الصِبغي 18).

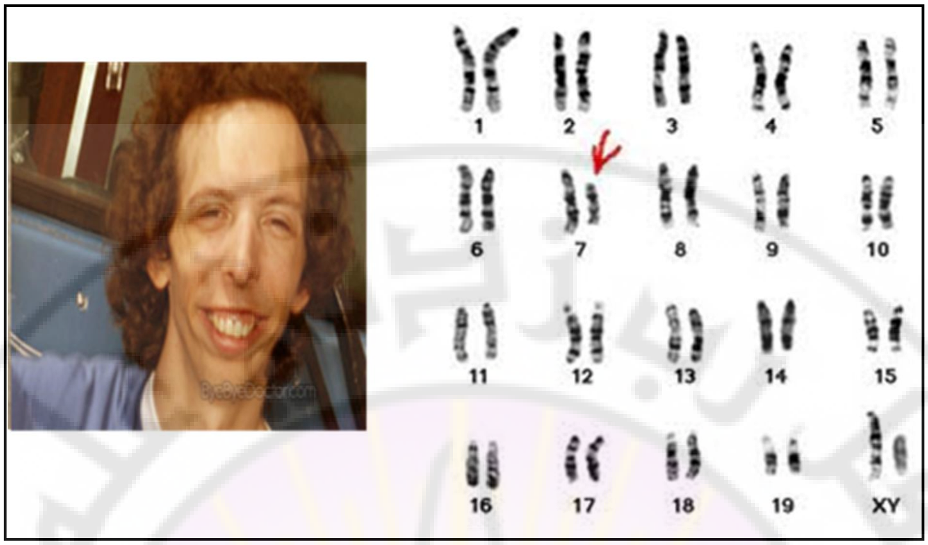
تحدث بعض الشذوذات الصِبغية أيضاً خلال الانقسام الخيطي للخلايا الجسدية

لا تقتصر الشذوذات الصِبغية على أعداد الصِبغيات فقط، بل يحدث أحياناً انتقال (إزفاء Translocation) لبعض قطع الصِبغي الواحد بحيث يعاد ترتيب الصِبغي بشكل مختلف عما كان عليه قبل الانقسام، أو يحصل فقدان Deletion لجزءٍ من الصِبغي أو تضاعف Duplication لمنطقة من الصِبغي. وأخيراً يمكن أن يحدث قلب Inversion لقطع من الصِبغي بحيث يتغير ترتيب الجينات على ذلك الصِبغي. ويدعى مجموع هذه الشذوذات الصِبغية بإعادة ترتيب الصِبغيات Chromosomal Rearrangements (الشكل 10–19). عادةً ما يحرّض التعرض لبعض الأشعة أو المواد الكيماوية مثل تلك التغيرات في بنية الصِبغي بسبب شطر (كَسْر) تلك المواد للصِبغي وعدم عودة الصِبغي إلى شكله الطبيعي.



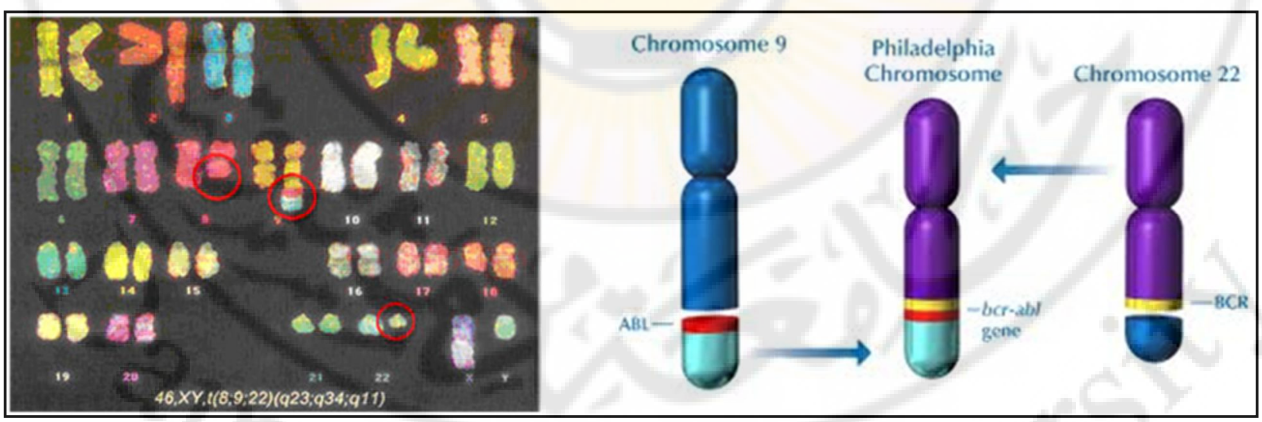
الشكل 10–19. أنواع الشذوذات الناتجة عن إعادة ترتيب الصِبغيات Chromosomal Rearrangements خلال انقسام الخلايا.

ومن بين المتلازمات في هذه المجموعة من الشذوذات الصِبغية متلازمة ويليام (William Syndrome، فقد قطعة من الصِبغي 7) (الشكل 10–20).



الشكل 10–20. متلازمة وليم William Syndrome، أو فقد قطعة من الصِبغي 7.

كما تنجم بعض أنواع سرطانات الدم Leukemia عن انتقال قطعة من أحد الصِبغيات إلى صِبغي آخر ينتج عنه تفعيل لجين ورميّة Oncogene في الصِبغي المتلقّي لتلك القطعة (مثال صِبغي فيلادلفيا، translocation 9:22) (الشكل 10–21).



الشكل 10–21. صِبغي فيلادلفيا Philadelphia Chromosome. (يمين) يحدث انتقال (إزفاء) لقطعة من الصِبغي 9 إلى الصِبغي 22 فتلتقي جرّاء ذلك قطعة من الصِبغي 22 (باللون الأصفر) وقطعة منتقلة من الصِبغي 9 (باللون الأحمر)، بحيث تتكامل هاتان القطعتان وتؤدّيان إلى تفعيل جين ورميّة Oncogene، والتي تتسبّب في الانقسام العشوائي لأرومات الدم عند مرضى ابيضاض الدم Leukemia. (يسار) صِبغي فيلادلفيا مركّب Complex مكوّن من إزفاءين من الصِبغيين 8 و 22 إلى الصِبغي 9. وتمكن ملاحظة ذلك بسهولة عند استخدام تلوين نوعي لكل من الصِبغيات، إذ يُوضّح اللون مصدر القطعتين المضافتين للصِبغي 9 في هذه الحال.

خاتمة

تعرّفنا في الفصل العاشر على آليات ومراحل الانقسام المنصّف الذي يحدث لدى طلائع الأعراس في الأعضاء الجنسية، وكيف أنّ الهدف الأساسي للانقسام المنصّف هو اختزال الصيغة الصِبغية المضاعفة إلى مفردة لتعود مرة أخرى مضاعفة بعد الإخصاب.

اطّلعنا أيضاً على أحداث تميّز الانقسام المنصف عن الانقسام الخيطي وتسهم إلى حدّ بعيد في التنوع الوراثي الذي يمتلكه أفراد المجتمع الواحد والعائلة الواحدة.

وأخيراً، تعرّفنا على بعض العيوب التي تحدث خلال الانقسامين المنصف والخيطي، التي تترافق مع شذوذات صِبغية قد تؤدي إلى متلازمات أو أمراض معظمها خطير وذو تأثير مهمّ على المصابين به.

الفصل الحادي عشر

التأشير الخلوي

CELL SIGNALING

المحتويات Contents

أولاً. مقدمة Introduction

تحتاج جميع الكائنات الحية سواءً كانت من وحيدات الخلية أم من عديدات الخلايا أن تتفاعل مع وسطها المحيط حيث ترسل إليه وتستقبل منه مجموعة من الإشارات. فحتى البكتيريا التي تعيش حياة حرة، وتُعدُّ من أكثر الكائنات بدائيةً يجب أن تكون قادرة على تعقب المواد المغذية والتمييز بين الضوء والظلام وتجنب المواد السامة والهروب من الكائنات المفترسة. وإذا كان على الخلية أن تعيش أي نمط من أنماط "الحياة الاجتماعية"، يتوجب عليها أن تكون قادرة على التواصل Communication مع الخلايا الأخرى، فخلية الخميرة Yeast Cell الجاهزة للتزاوج تفرز بروتيناً صغيراً يسمى عامل التزاوج Mating Factor، إذ تكتشف خلية أخرى من "جنسٍ" مغاير رسالة التزاوج الكيميائية، وتستجيب لها بتوقفها عن متابعة الدارة الخلوية، وبزحفها باتجاه الخلايا المرسلة للإشارة.

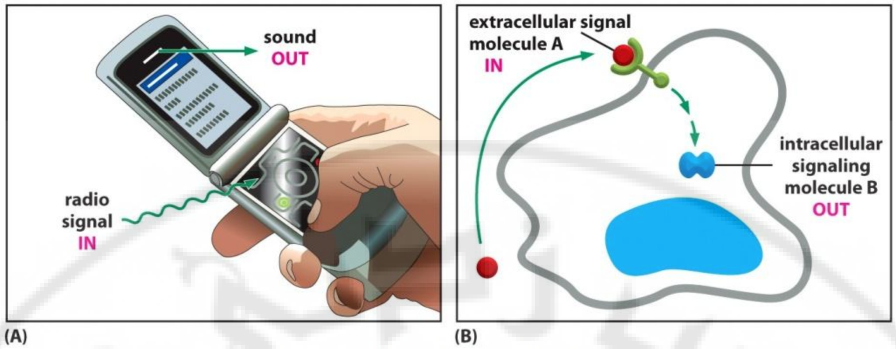
بينما تكون الأمور أكثر تعقيداً في عديدات الخلايا، إذ على الخلايا في هذه المتعضيات أن تكون قادرة على تفسير كم هائل من الإشارات التي تتلقاها من الخلايا الأخرى، التي تساعدها في تنسيق سلوكها العام ضمن المتعضية. فمثلاً أثناء تنامي الجنين Embryonic Development، تتبادل الخلايا الإشارات Signals فيما بينها مما يحدد المسار التمايزي الذي يجب على كل خلية أن تسلكه، والموضع الذي عليها أن تحتله ضمن المتعضية، وفيما إذا كانت ستتابع حياتها أو ستنقسم أو ستموت، وبعد المرحلة الجنينيّة تنسق مجموعة كبيرة ومتنوعة من الإشارات نمو الكائن الحي وسلوكه وأداء أعضائه لجميعوظائفها.

سنعرض في هذا الفصل بعض أهم السبل التي تتواصل بواسطتها الخلايا الحيوانيّة بعضها مع بعض، مع التطرق إلى كيفية إرسال الخلايا للإشارات وكيفية استقبالها وتفسيرها الإشارات المُستَقبَلة.

ثانياً. المبادئ الرئيسة للتأشير الخلوي General Principles of Cell Signaling

يُعرَّف التواصل Communication بأنه تبادل للمعلومات التي يمكن أن يكون بأشكالٍ مختلفة، وغالباً ما يتطلب التواصل تحويل الإشارات الحاملة للمعلومات Information من شكل إلى آخر، فمثلاً عند تلقي مكالمة على الهاتف الجوال، يحول الهاتف الإشارات اللاسلكية المنتقلة بالهواء إلى موجات صوتية يمكن سماعها، تعرف عملية التحويل هذه بالتنبيغ(نقل الإشارة) Signal Transduction.

تُعدُّ الإشارات التي تمر بين الخلايا أبسط من تلك التي يتبادلها البشر عادة، حيث عند التواصل بين خليتين تنتج الخلية المرسلة للإشارة Signaling Cellجزيئاً إشاريّاًSignal Molecule من نمط معين يمكن كشفه من قبل الخلية الهدفية Target Cell(الشكل 11-1).



الشكل 11-1. تمثيل لآلية نقل الإشارة.

(A) يحول الهاتف الجوال الإشارة اللاسلكية Radio Signal إلى إشارة صوتية عند استقبال المكالمة. (B) تحول الخلية الهدف إشارة خارج خلويّة Extracellular Signal والمتمثلة بالجزيء A (Molecule A) إلى إشارة داخل خلويّة متمثلة بالجزيء B (Molecule B).

كما في التواصل بين البشر، فإنّ معظم الخلايا الحية ترسل وتتلقى الإشارات، ومن ثمَّ يمكن أن تعمل كخلية مرسِلة للإشارة أو كخلية هدفيّة. تملك الخلايا الهدفيّة مستقبلات بروتينية Receptor Proteins تتعرف وتستجيب بشكل نوعي على جزيء إشاري. ويبدأ النقل الإشاري عندما يستقبل مستقبل بروتيني على خلية هدفيّة إشارةً آتيةً من خارج الخلية Extracellular Signal فيقوم بتحويلها إلى إشارات داخل خلويّة Intracellular Signals معدلة لسلوك الخلية الهدفيّة (الشكل 11-1).

I.II.التواصل الخلوي Cell Communication

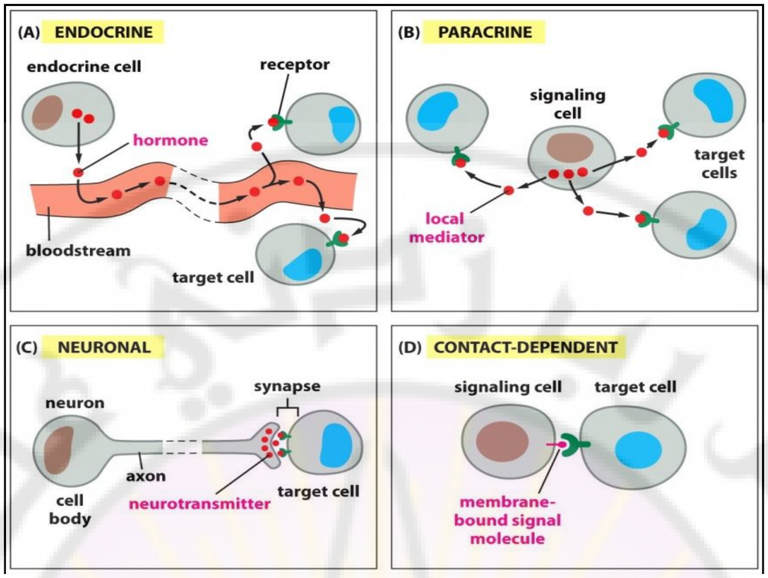
تستعمل الخلية في المتعضيات عديدات الخلايا مئات الأنماط من الجزيئات لترسل إشارات بعضها إلى بعض، يمكن لهذه الجزيئات أن تكون إما بروتينات وإما ببتيدات وإما أحماض أمينية وإما نكليوتيدات وإما ستيروئيدات وإما مشتقات أحماض دسمة وحتى غازات منحلة، وبالرغم من الاختلافات الكبيرة في طبيعة الجزيئات الإشاريّة إلا أن جميعها يعتمد على عدد قليل من أنماط التواصل الأساسية من أجل إيصال الرسالة.

يعتمد النمط الأكثر شهرة من أنماط التواصل الخلوي، في الحيوانات عديدات الخلايا، على بثِّ إشارة في الجسم ككل وذلك بإفرازها في مجرى الدم، وتُعرف الجزيئات الإشاريّة المستعملة في هذا النمط من أنماط التواصل الخلوي بالهرمونات Hormones والخلايا التي تفرز الهرمونات بالخلايا الصماء Endocrine Cells. فمثلاً تُعدُّ بعض أجزاء خلايا البنكرياس غدة صماء منتجة لهرمون الأنسولين المنظم لقبط (إدخال) الغلوكوز Glucose Uptake إلى جميع خلايا الجسم (الشكل 11-2).

النمط الأقل شهرة من أنماط التواصل الخلوي يعرف بالتأشير الموضعي Paracrine Signaling، تنتشر في هذا النمط الجزيئات الإشاريّة بشكل موضعي، بواسطة السائل خارج الخلوي Extracellular Fluid عوضاً عن دخولها المجرى الدموي، مما يؤدي إلى انتشارها على مساحة صغيرة بجوار الخلية التي أفرزتها.تعمل بهذه الطريقة الكثير من الجزيئات الإشاريّة المنظِّمة للالتهاب Inflammation في مواقع الخمج Infection أو الضابطة لتكاثر الخلايا أثناء التئام الجروح Healing Wound. ويمكن للخلايا في بعض الحالات أن تستجيب للجزيئات الإشاريّة التي أفرزتها، إذ يدعى هذا النمط من التأشير الموضعي بالتأشير الذاتي Autocrine Signaling، فهذا ما يحدث مثلاً عندما تقوم الخلايا السرطانية بتحريض نفسها على البقاء على قيد الحياة وعلى التكاثر عن طريق جزيئات تقوم بإفرازها وثّم استقبالها (الشكل 11–2).

التأشير العصبي Neuronal Signaling يمكن للخلايا العصبية كما هي حال الخلايا الصماء أن ترسل رسائلها لمسافاتٍ طويلة، إلا أن هذه الرسالة لا تبث على نطاق واسع ولكن بدلاً من ذلك ترسل بسرعة وبشكل محدد إلى الخلايا الهدفيّة عبر سبيل خاص هو المحور الإسطوانيAxon للخلية العصبية الذي ينتهي بارتباطات خاصة على الخلايا الهدفية تعرف بالمشابك. يمكن للخلايا الهدفية أن تكون على مسافة كبيرة من جسم الخلية العصبية تزيد في بعض الأحيان على /1/ متر. عندما تُفَعَّل الخلايا العصبية بوساطة إشارة من المحيط أو من قبل خلايا عصبية أخرى، فإنها ترسل دفعة كهربائية Electrical Impulse تسري على طول المحور الإسطواني بسرعة تصل إلى /100/ متر في الثانية، وبوصولها إلى نهاية المحور، تحول هذه الإشارات الكهربائية إلى شكل كيميائي، إذ تحرض كل نبضة كهربائية النهائيات المشبكية على تحرير دفعة من جزيء إشاري يعرف بالناقل العصبي Neurotransmitter الذي ينتشر على مسافة صغيرة جداً (أقل من 100 نانومتر) ضمن الفالق المشبكي وصولاً للمستقبلات المتوضعة على سطح الخلايا الهدفية وذلك في أقل من /1/ ميلي ثانية (الشكل 11–2).

يعتمد النمط الرابع من التأشير على الاتصال المباشر بين خليتين (التواصل خلية–خلية Cell–Cell Communication) وهو التواصل الخلوي الأقصر مدى على الإطلاق، الذي لا يحتاج إلى تحرير جزيء مُفرَّز، وإنما يقوم على الاتصال الفيزيائي Physical Contact بين الخلايا من خلال ارتباط جزيئات مثبتة على الغشاء البلاسمي للخلية المُرسِلة للإشارة ببروتينات مستقبلة متوضعة ضمن الغشاء البلاسمي للخلايا المستهدَفَة. يحرّض هذا النمط من التأشير المعتمد على الاتصال المباشر أثناء التنامي الجنيني الخلايا المتماثلة على التمايز إلى أنماط خلوية مختلفة (الشكل 11–2).



الشكل 11-2. تمثيل للطرق التي تستعملها الخلايا الحيوانية لترسل عن طريقها إشارات بعضها إلى بعض.
(A) تُفرَز الهرمونات المنتجة من قبل الغدد الصم إلى المجرى الدموي وتُوزَّع بشكل واسع على كامل الجسم. (B) تتحرّر الجزيئات الإشاريّة بشكل وسائط موضعية Local Mediator من قبل الخلايا إلى السائل خارج الخلوي المجاور،وتعمل بشكل موضعي على نطاق ضيق. (C) تنقل الإشارات العصبية على طول المحور العصبي للوصول إلى الخلية الهدفيّة حيث تتحرر بجوارها ضمن الفالق المشبكي بشكل جزيئات كيميائية تعرف بالنواقل العصبية Neurotransmitters. (D) في الإشارة المعتمدة على الاتصال Contact-Dependent، يرتبط جزيء إشاري مرتبط على سطح خلية ما إلى مستقبل بروتيني متوضع على سطح خلية مجاورة (خلية هدفيّة).

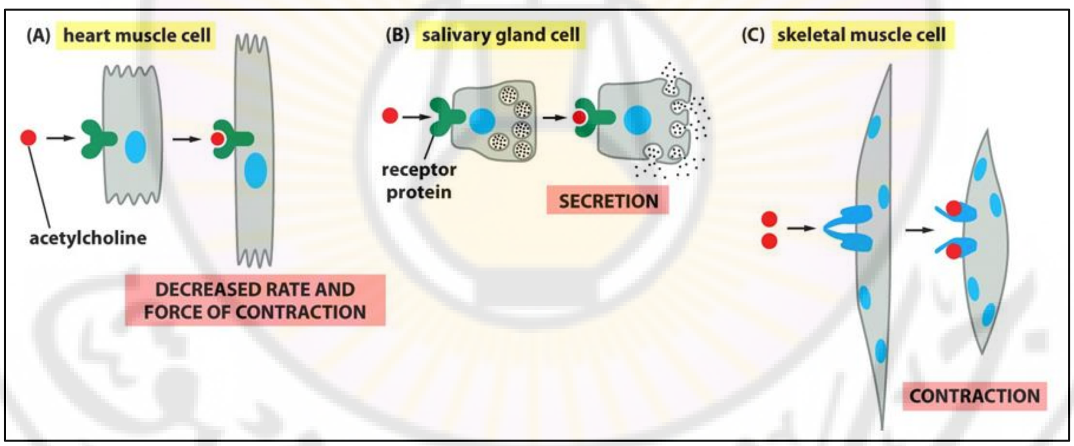
II.II.تستجيب الخلية لمجموعة محدودة من الإشارات

تتعرض كل خلية من خلايا المتعضيات عديدات الخلايا إلى آلاف الجزيئات الإشاريّة المختلفة الموجودة في محيطها، وعليها أن تستجيب بشكل انتقائي على هذه الإشارات، مغفلةً بعضها ومتفاعلةً مع بعضها الآخر، وذلك بحسب الوظيفة التي تقوم بها الخلية. تعتمد استجابة الخلية لجزيء إشاري معين أولاً على امتلاكها لمستقبل Receptor لتلك الإشارة. عادة ما يفعَّل كل مستقبل بواسطة نمط واحد من الإشارات، فبدون المستقبل المناسب لا تستطع الخلية أن "ترى" الإشارة ولا تستطيع أن تستجيب لها. تُقيِّد الخلية أنماط الإشارات التي يمكن أن تؤثر فيها، وذلك من خلال إنتاجها الفعلي لمجموعة محدودة من أنماط المستقبلات من بين المئات التي من الممكن إنتاجها.

يمكن لعدد قليل من الجزيئات الإشاريّة خارج الخلويّة أن يغيّر سلوك الخلايا الهدفيّة بطرق عديدة ومتنوعة، حيث من الممكن لهذه الجزيئات الإشاريّة أن تبدل شكل الخلية أو حركتها أو استقلابها أو تعبيرها الجيني، إذ – كما سنرى لاحقاً – تُنقَل الإشارة المستقبَلة على سطوح الخلايا الهدفيّة إلى داخلها عبر مجموعة من

الجزيئات الإشاريّة الحاضرة داخل الخلية (سبيل Pathway نقل الإشارة داخل الخلية)، التي تعمل تباعاً لتعدِّل في نهاية المطاف فاعلية بروتينات مُستفعِلة (مؤثّرة) Effector Proteins، وهي البروتينات الفاعلة في الاستجابة الخلويّة إذ يؤثر عملها في سلوك الخلية مباشرة.

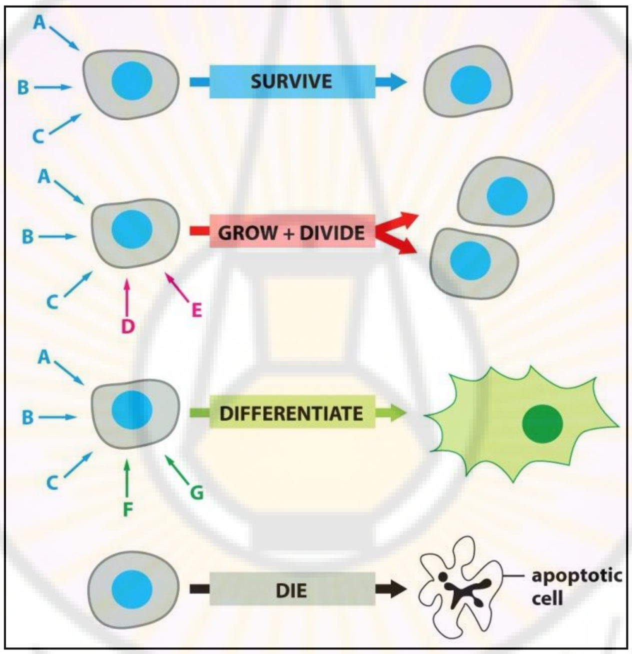
تتنوع سبل نقل الإشارة داخل الخلية والبروتينات المُستفعِلة التي تؤثر فيها من نمط خلوي لآخر، وعليه تستجيب الأنماط المختلفة من الخلايا على نفس الإشارة بطرق مختلفة، وذلك بحسب ما تملكه من جزيئات نقل إشارة داخلية ومن بروتينات مُستفعِلة. فعندما تتعرَّض خلية عضلة قلبية مثلاً للناقل العصبي الأستيل كولين Acetylcholine ينخفض معدل وقوة تقلصاتها، بينما عند تعرّض الغدة اللعابية لنفس الإشارة (نفس الناقل العصبي)، فإنها تفرز مكونات اللعاب، مع أن المستقبلات التي يرتبط إليها الأستيل كولين هي نفسها على سطح كلا النمطين الخلويين، في حين أن الأستيل كولين يسبب تقلص خلايا العضلات الهيكلية بارتباطه بمستقبل مختلف. وعليه، فإن الجزيء الإشاري خارج الخلوي وحده لا يمثّل الرسالة، إذ تعتمد المعلومات المنقولة بواسطته على كيفية استقبال وتفسير الخلية المستهدفة للإشارة، أي على طبيعة المستقبل وعلى سبيل النقل (الشكل 11-3).



الشكل 11-3. تمثيل لدور جزيء إشاري واحد فيتحريض استجابات مختلفة في الأنماط الخلوية المختلفة.

تستطيع أنماط خلوية مختلفة أن تستجيب للناقل العصبي الأستيل كولين بطرق مختلفة، إذ يرتبط الأستيل كولين إلى مستقبلات متماثلة على كلٍ من خلايا العضلة القلبية (A) وخلايا الغدة اللعابية (B) محرضاً استجابتين مختلفتين في كل نمط، خفض معدل وقوة النبضات في خلايا العضلة القلبية وإفراز اللعاب في الغدد اللعابية. بينما تنتج خلايا العضلات الهيكلية نمطاًآخر من المستقبلات لنفس الجزيء الإشاري الذي بارتباطه به يولّد إشارة داخل خلويّة تختلف عن تلك التي يولّدها النمط السابق من المستقبلات التي ينتج عنها تقلص للعضلة الهيكلية.

تمتلك الخلية الحيوانية أنماطاً عديدةً من المستقبلات، يتوفر من كل واحد عشرات إلى مئات آلاف النسخ، يجعل هذا التنوع الخلايا حساسة بنفس الوقت للعديد من الإشارات خارج الخلويّة المختلفة، كما يسمح لعدد صغير نسبياً من الجزيئات الإشاريّة أن تراقب سلوك الخلايا بشكل دقيق جداً. يحرّض تلقّي مجموعة من الإشارات معاً استجابات مختلفة في أثرها عن الأثر المُحَرض من تلقي مجموع هذه الإشارات كلٍّ على حدة، ويمكن أن يعود ذلك إلى تآثر ينظّم نقل الإشارة داخل الخلويّة المُفَعَّلة بوساطة الإشارات المختلفة، وعليه فإن وجود إشارة معينة يمكن أن يعدّل الاستجابة للإشارات الأخرى. يمكن لتوليفة Combination من الإشارات أن تبقي الخلية على قيد الحياة وتوليفة أخرى أن تقودها نحو التمايز في سبيل تمايزي معين ولأخرى أن تجعلها تنقسم، ومن الممكن للخلية أن تموت في غياب كل الإشارات (الشكل 11-4).



الشكل 11-4. تمثيل يوضح اعتماد الخلايا الحيوانيّة على إشارات خارج خلويّة متعددة.

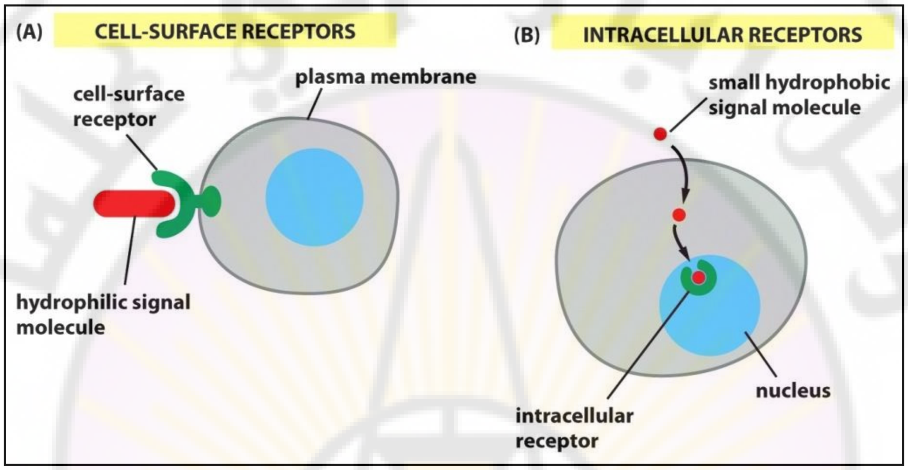
تتطلب الخلية أنماطاً متعددة من الإشارات (الأسهم الزرق) لكي تبقى حية وإشارات إضافية (الأسهم الحمر) لكي تنمو وتنقسم وإشارات أخرى (الأسهم الخضر) لكي تتمايز، وبحرمانها من إشارات البُقيا(البقاء على قيد الحياة) تعاني معظم الخلايا شكلاً من أشكال الانتحار الخلوي الذي يعرف بالاستمواتApoptosis.

ثالثاً. الجزيئات الإشارية خارج الخلوية Extracellular Signal Molecules

يمكن جمع الجزيئات الإشارية خارج الخلوية في صفين، يضم الصف الأول الجزيئات الضخمة والمحبّة للماء، من بروتينات وببيتيدات وجزيئات صغيرة منحلة بالماء، ولا يسمح لها حجمها أو خصائصها المحبّة للماء من عبور الغشاء البلاسمي للخلية الهدفيّة. فهي تعتمد على مستقبلات موجودة على الغشاء البلاسمي للخلية الهدفيّة لإيصال الرسالة التي تحملها عبر الغشاء، بينما يضم الصف الثاني الجزيئات ذات الأحجام

الصغيرة أو الكارهة للماء (المحبّة للدسم)بما فيه الكفاية لتعبر الغشاء البلاسمي إلى داخل الخلية الهدفيّة. عندما تصل هذه الجزيئات الإشاريّة لداخل الخلية الهدفيّة غالباً ما ترتبط إلى مستقبل داخل خلوي Intracellular Receptor من طبيعة بروتينية يضبط التعبير الجيني (الشكل 11–5).

سنعالج فيما يأتي بشكل موسّع سبل التواصل الخلوي عبر المستقبلات الغشائية، ومن ثم السبل الأخرى التي لا تحتاج فيها الجزيئات الإشاريّة إلى مستقبل غشائي.



الشكل 11–5. تمثيل لنمطي الجزيئات الإشارية خارج الخلوية.

معظم الجزيئات الإشاريّة خارج الخلويّة كبيرة ومحبّة للماء،لذلك فهي غير قادرة على عبور الغشاء البلاسمي بشكل مباشر،فترتبط إلى مستقبلات متوضعة على سطوح الخلايا (A)، التي تولّد جزيئات إشاريّة إضافية داخل الخلية الهدفيّة، بالمقابل تستطيع بعض الجزيئات الإشاريّة خارج الخلويّة (الصغيرة والكارهة للماء) عبور الغشاء البلاسمي مباشرة والارتباط إلى مستقبل داخل الخلية إما ضمن البلازما وإمّا ضمن النواة (B).

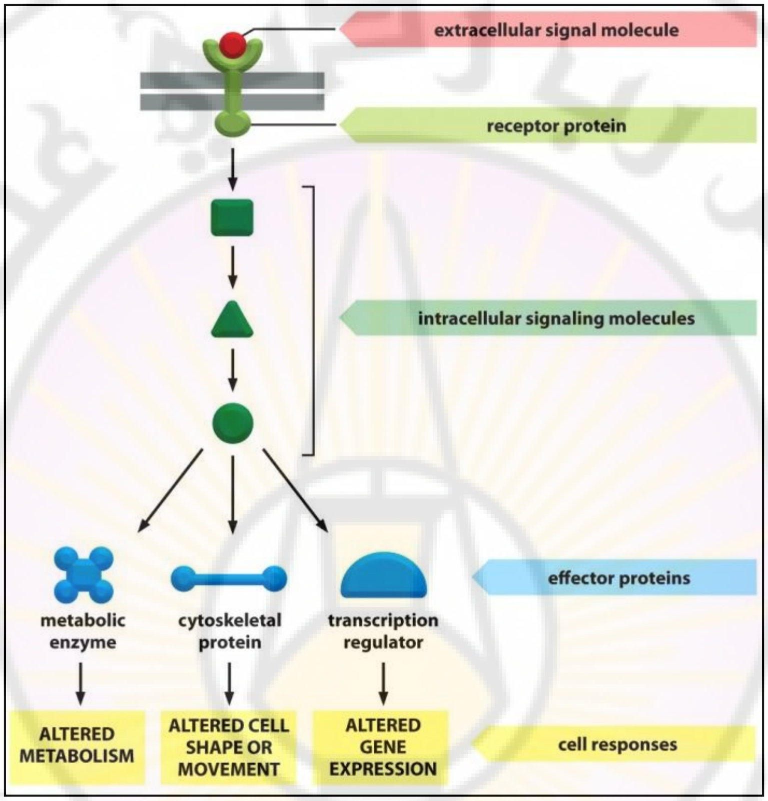
رابعاً. السبل المعتمدة على المستقبلات الغشائية
Membrane Receptor-Dependent Pathways

إن الكمّ الأعظم من الجزيئات الإشاريّة لا تسمح لها حجومها أو خصائصها المحبّة للماء بعبور الغشاء الخلوي بشكل مباشر، لذلك فهي ترتبط على بروتينات مستقبلة ممتدة عبر الغشاء البلاسمي من خارج الخلية لداخلها. هذه المستقبلات تكتشف الإشارة على الجانب الخارجي للخلية، ومن ثم تلتقطها وتنقل الرسالة التي تحملها عبر الغشاء لداخل الخلية بشكل جديد وبصورة مختلفة عن الرسالة الأصلية.

وبذلك يقوم المستقبل الغشائي بإنجاز أول مرحلة من مراحل نقل الإشارة، بارتباطه للإشارة خارج الخلويّة وتوليده لإشارات داخل خلويّة جديدة كرد على الإشارة الخارجية.

يُنقَل الشكل الجديد من الإشارة داخلية الخلية عبر سبيل إشاري Signaling Pathway محدد مكوّن من مجموعة من الجزيئات الإشاريّة داخل خلويّة Intracellular Signaling Molecules بحيث كل جزيء

يفعّل أو يولد الجزيء الإشاري التالي في السبيل للوصول إلى الاستجابة الخلويّة النهائيّة المتمثلة بتفعيل إنزيم في مسار استقلابي معين، أو بتغير شكل الخلية أو بتعديل حركتها أو بتنشيط أو تثبيط انتساخ جين ما (الشكل 11–6).



الشكل 11–6. تمثيل للسبيل الإشاري المفعّل بالجزيئات الإشاريّة الرابطة لمستقبل على سطح الخلية.

يفعل ارتباط جزيء إشاري خارج خلويبالمستقبل سبيل إشاري داخل خلوي واحد على الأقل يتواسطه مجموعة من الجزيئات الإشاريّة داخل الخلوية التي يمكن أن تكون بروتينات أو جزيئات صغيرة تعمل كمرسال ثانٍ، يتآثر بعض هذه الجزيئات الإشاريّة مع بروتينات مستفعلةEffector Proteins محددة معدلة إياها لتغير سلوك الخلية بطرق مختلفة.

تنجز مكونات السبل الإشاريّة الداخلية وظيفة محورية أو أكثر من الوظائف التالية:

- تعمل على مجرد نقل الإشارة من خارج الخلية إلى داخلها، ومن ثمّ تساعد في انتشارها عبر الخلية.
- تُضخِّم الإشارة المستلمة بجعلها أقوى، مما يجعل عدداً قليلاً من الجزيئات الإشاريّة خارج الخلويّة كافياً لتحريض استجابة داخل خلويّة كبيرة.
- يمكن لها أن تتلقى الإشارات من أكثر من سبيل إشاري داخل خلوي ودمجها قبل أن تعيد إرسالها من جديد.

- يمكن لها أن توزع الإشارة على أكثر من سبيل إشاري أو من بروتين مستفعل، خالقةً تشعّباً في مخطط تدفق المعلومات ومحرّضةً استجابة معقّدة.

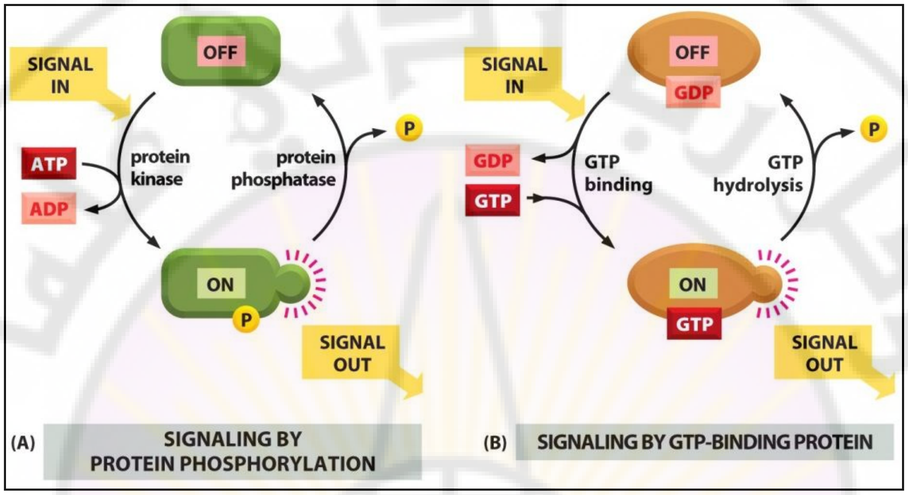
تسلك العديد من البروتينات الإشاريّة داخل الخلويّة سلوك المحوِّلات الجزيئية Molecular Switches، إذ يغيّر استقبال الإشارة حال هذه البروتينات من حال غير مُفَعَّلة إلى حال مُفَعَّلة قادرة على تفعيل بروتينات أخرى في السبيل الإشاري.

يمكن جمع البروتينات التي تعمل كمحولات جزيئية في صفين(الشكل 11–7):

1. الصف الأول وهو الأوسع على الإطلاق، يضم البروتينات التي تُفَعَّل بواسطة عملية الفسفرة Phosphorylation، وتثبط بواسطة عملية نزع الفسفرة Dephosphorylation. تقوم بعملية الفسفرة أحد كينازات البروتينProtein Kinaseالذي يقوم بإضافة زمرة من الفوسفات إلى البروتين المحول Switch Protein، بينما يقوم بعملية نزع الفسفرة إحدى فوسفاتازات البروتين Protein Phosphatase. العديد من البروتينات المحوِّلة المُنَظَّمة بوساطة الفسفرة هي نفسها كينازات، وغالباً ما تنتظم في شلال من عمليات الفسفرة Phosphorylation Cascade، إذ يقوم أول كيناز مُفَعَّل بوساطة الفسفرة بفسفرة الكيناز التالي في السلسلة (في السبيل الإشاري) والثاني يفعل الثالث وهكذا. يعمل في سبل نقل الإشارة الخلويّة نمطان من كينازات البروتين، الأول الأكثر شيوعاً كينازات السيرين والتريونين Serine/Threonine Kinases، التي كما يدل اسمها تقوم بفسفرة ثمالات Residues السيرين والتريونين للبروتينات، أما النمط الثاني فهو عبارة عن كينازات التيروزين Tyrosine Kinases التي تفسفر ثمالات التيروزين للبروتينات (الشكل 11–7).
2. الصف الثاني يضم البروتينات الرابطة لجزيء الغوانوزين ثلاثي الفسفات (GTP) GTP-Binding proteins التي تتحول بين حال مُفَعَّلة وغير مُفَعَّلة بالاعتماد على ارتباطها سواء لجزيء من GTP أم لجزيء من الغوانوزين ثنائي الفسفاتGDP على التوالي، وتُعرف هذه البروتينات عموماً بالبروتينات G Proteins G (الشكل 11–7). تملك البروتينات G فعالية ذاتية محلمهة لجزيء GTP تُعرف بالفعالية GTPase فبعد تفعيلها بارتباط جزيء GTP تقوم بتحويل نفسها إلى الحال غير مُفَعَّلة بحلمهة جزيء GTP إلى جزيء GDP. ويمكن تقسيم البرويتنات G إلى نمطين:

النمط الكبير يتألف من ثلاث قُسَيْمات متغايرة Heterotrimeric من البروتينات الرابطة لـGTP تعرف بالوُحَيْدات Subunits، وهي الوُحَيْدَة ألفا α-Subunit التي تمتلك فعالية GTPase،والوُحَيْدَة بيتا β-Subunit،والوُحَيْدَة غاما γ-Subunit.

النمط الصغير وهي بروتينات لا تقل أهمية عن البروتينات G الكبيرة تنتمي إلى فوق عائلة Ras، وتتألف بشكل رئيس من قُسَيْم واحد له فعالية GTPaseMonomeric GTPase يشبه إلى حد كبير الوُحَيْدَة ألفا المكوّنة لبروتينات الصف الأول من حيث البنية والوظيفة.



الشكل 11–7. تمثيل للمحولات الجزيئيةSwitchesMolecular.

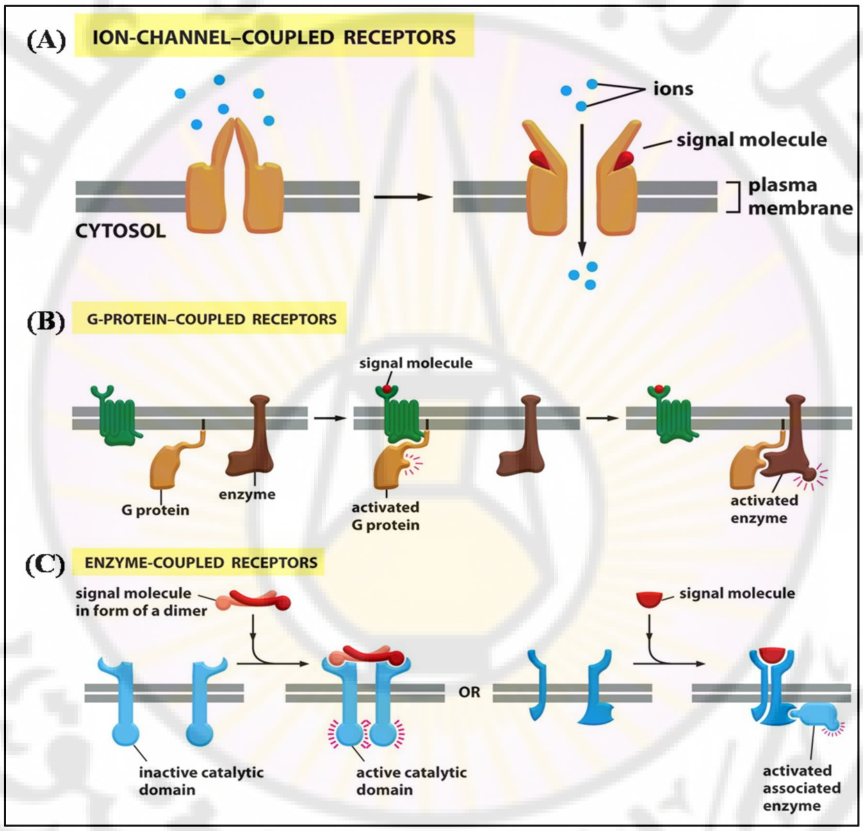
(A) تفعَّل بعض البروتينات بإضافة زمرة فوسفات وتثبَّط بإزالتها،وفي بعض الأحيان تتم هذه الإضافة بوساطة كيناز البروتين،الذي ينقل زمرة الفوسفات من جزيء ATP إلى البروتين الإشاري،ومن ثَّمَ تزال زمرة الفوسفات بوساطة فوسفاتاز البروتين. (B) في حالات أخرى يحرّض بروتين إشاري رابط لجزيء GTP لاستبدال جزيء GDP بجزيء من GTP عند تفعيله (الذي يقابل إضافة زمرة الفوسفات إلى البروتين في الحال السابقة)، ومن ثم حلمهة GTP المربوط إلى GDP يثبط البروتين من جديد.

خامساً. صفوف المستقبلات الغشائية Classes of Membrane Receptors

وهي بروتينات عابرة للغشاء ترتبط بجزيئات إشاريّة خارج خلويّة تعرف بالربائط (مفردها **رَبيطة Ligand**) وتنقل الرسالة التي تحملها إلى سبيل إشاري داخل خلوي أو أكثر مما يؤدي إلى تغير سلوك الخلية الهدفيّة. يمكن جمع المستقبلات الغشائية في ثلاثةصفوف كبيرة تختلف باختلاف آليات نقل الإشارة التي تستعملها (الشكل 11–8):

- المستقبلات المرتبطة إلى قناة أيونية Ion-Channel–Coupled Receptors، تنظّم تدفّق الأيونات عبر الغشاء البلاسمي وتعمل على تغير استقطاب الغشاء وإنتاج تيار كهربائي.

- المستقبلات المرتبطة إلى البروتين GG-Protein–Coupled Receptors، تُفَعِّل البروتينات G ثلاثية القُسَيْمات، المرتبطة إلى السطح الداخلي للغشاء الخلوي، التي تفعّل بدورها إما إنزيماًوإمّا قناة أيونية ضمن الغشاء البلاسمي بادئة بذلك شلالاً من التأثيرات المتتالية.
- المستقبلات المرتبطة إلى الإنزيماتEnzyme-Coupled Receptorsالتي إمّا أن تعمل كإنزيماتوإمّا أن تكون مرتبطة بإنزيمات داخل الخلية، عند تحريض هذه المستقبلات تقوم الإنزيمات بتفعيل طيف من سبل نقل الإشارة داخل الخلويّة.



الشكل 11–8. تمثيل للأنماط الثلاثة للمستقبلات الغشائيّة.

(A) مستقبل مرتبط إلى قناة أيونية تفتح وتغلق كاستجابة لجزيء إشاري خارجي. (B) عندما يرتبط جزيء إشاري خارجي بمستقبل مرتبط إلى البروتين G يتَفَعَّل ويقوم بتفعيل البروتين G على الجهة المقابلة من الغشاء البلاسمي الذي يفعّل إنزيماً (وأحياناً قناة أيونيّة غير مبينة في الرسم) متثبتاً ضمن الغشاء على الجانب المطل على السيتوبلازما (تم تمثيل البروتين G كجزيء واحد للتبسيط). (C) عندما ترتبط ربيطة مناسبة للمستقبلالمرتبط إلى إنزيم، يُفَعَّل الإنزيم بالجهة المقابلة من المستقبل ضمن الخلية، إذ تملك بعض المستقبلات جزءاً داخلياً ذا فعالية إنزيمية (الجزء الأيسر من الرسم)، بينما يعتمد بعضها الآخر على إنزيمات ترتبط إلى المستقبل المُفَعَّل (الجزء الأيمن من الرسم).

يمكن للجزيء الإشاري أن يرتبط بأكثر من نمط من أنماط المستقبلات.

ترتبط بعض جزيئات الإشارة إلى مستقبلات أكثر من صف من الصفوف الثلاثة، فمثلاً يؤثر الناقل العصبي الأستيل كولين في خلايا العضلات الهيكلية عبر المستقبل المرتبط إلى القناة الأيونية، بينما يعمل في خلايا العضلة القلبية من خلال المستقبل المرتبط إلى البروتين G، إذ يولّد كل نمط من نمطَيْ المستقبلات إشارات داخل خلويّة مختلفة، مما يُمَكن نمطي الخلايا العضلية من التفاعل مع الأستيل كولين بطريقتين مختلفتين، تتمثلان بزيادة تقلص العضلات الهيكلية وخفض معدل وقوة تقلص العضلة القلبية (الشكل 11–3).

تستعمل العديد من المواد الغريبة عن الجسم المستقبلات الغشائية المختلفة كهدف مما يجعلها تتداخل في وظائفها. يمكن لهذه المواد أن تحاكي Mimic الروابط الطبيعية للمستقبل محتلّةً موقع ربط الربيطة Ligand- Binding Site أو أن ترتبط إلى المستقبل في مواقع أخرى مما يعمل على تثبيط أو زيادة فاعلية المستقبلات. تعمل العديد من العقاقير والسموم، كالهيروين والنيكوتين والمهدئات، بهذه الطريقة، وهذا ما يجعل جزءاً كبيراً من أبحاث الصناعات الدوائية مكرّسةً للتوصل إلى مركبات دوائية صنعية ذات تأثير مقلد (محاكي) للروابط الطبيعية عند ارتباطها بنمط معين من المستقبلات الغشائية.

بنية المستقبلات الغشائية

بالرغم من اختلاف أنواع المستقبلات الغشائية، لكنها تنتمي جميعاً إلى مجموعة البروتينات العابرة للغشاء Transmembrane Proteins. فمن حيث البنية، تتألف هذه المستقبلات من ثلاثة مجالات Domains:

1– المجال خارج الخلويExtracellular Domain: وهو جزء الذي يمتد خارج الخليةبعيداً عن الغشاء الخلوي، ويتألف من تسلسل لأحماض أمينية محبة للماء Hydrophilic،ويمثل هذا الجزء غالباً النهاية الأمينية للسلسلة الببتيديةN-Terminal،ويحتوي على الموقع الذي يتثبت إليه الجزيء الإشاري(الربيطة).

2– المجال العابر للغشاء DomainTransmembrane: يخترق الطبقة اللبيدية المضاعفة،ويتألف من أحماض أمينية كارهة للماء Hydrophopic. ويمكن لهذا المجال أن يعبر الغشاء الخلوي مرة واحدة كما هي حالالمستقبلات المرتبطة إلى الإنزيمات،أو سبع مرات كما هي حال المستقبلات المرتبطة إلى البروتين G، إذتنتمي هذه المستقبلات الأخيرة لعائلة من البروتينات الغشائية تعرف بعائلة المستقبلات ذات المجالات السبعة العابرة للغشاء Seven-Transmembrane Domain Receptors واختصاراً TM 7Receptors (انظر الفصل الخامس).

3– المجال داخل الخلويIntracellular Domain: الذي يكون على تماس مع العصارة الخلويّة Cytosol، ويتألف من أحماض أمينية محبّة للماء، ويَضُم على الأغلب النهاية الكربوكسيلية للسلسلة الببتيديةC-Terminal.

I.V.المستقبلات المرتبطة إلى قناة أيونية Ion-Channel–Coupled Receptors

يوجد هذا النمط من المستقبلات بشكل خاص في خلايا الجملة العصبية وفي الخلايا المستثارة كهربائياً كالخلايا العضلية، إذ تُعدُّ هذه المستقبلات المسؤولة عن النقل السريع للإشارات عبر المشابك العصبية والمشابك العصبية/العضلية. ففي الجملة العصبية، تَنقل المستقبلات المرتبطة إلى القنوات الأيونية إشارة كيميائية (تصل إليها بشكل ناقل عصبي) من خارج الخلية الهدفيّة إلى داخلها بعد أن تحولها إلى إشارة كهربائية.

فعند ارتباط الناقل العصبي بهذه المستقبلات يتغير شكلها الفراغي مما يفتح أو يغلق قناة أيونية سامحاً بتدفق أنماط معينة من الأيونات، كأيونات الصوديوم Na^+ والبوتاسيوم K^+والكالسيوم Ca^{2+} والكلور Cl^-، التي بحسب مدروجاتها الكهروكيميائية Electrochemical Gradients تدخل أو تخرج من الخلية مولدةً تغيراً في استقطاب الغشاء في غضون زمن مقدر بالميلي ثانية مما يولد تياراً كهربائياً يسري على طول الخلية العصبية بشكل سيالة عصبية.

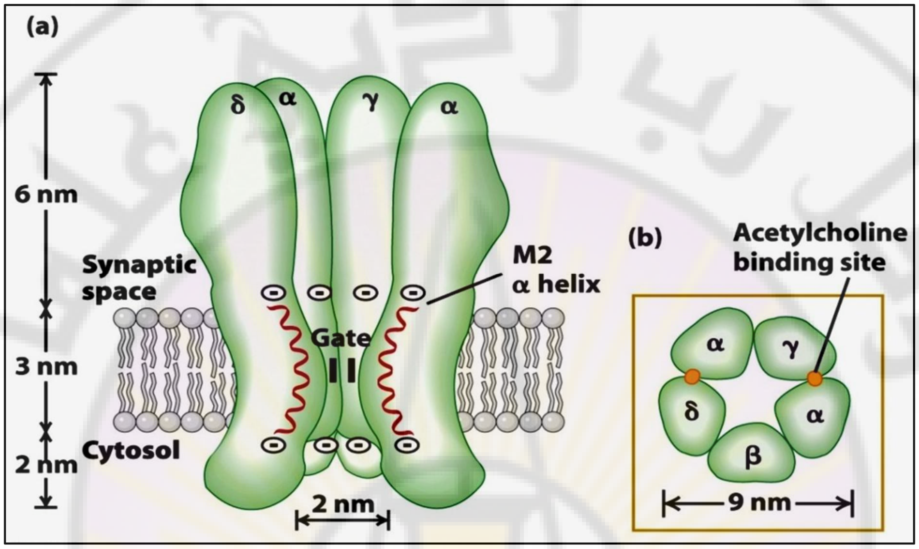
يجب الإشارة إلى أنه عادة ما يكون لفتح قنوات الكالسيوم آثار إضافية مهمة، لأن تغير تركيز أيونات الكالسيوم داخل الخلية يبدل بشكل كبير فعاليات الكثير من البروتينات المستجيبة للكالسيوم في الخلية Ca^{2+}-Responsive Proteins.

وتُعدُّ المستقبلات النيكوتينية للأستيل كولين مثالاً جيداً عن هذا النمط من المستقبلات، إذ تُقسَم مستقبلات الأستيل كولين إلى نمطين رئيسيين، النمط الأول يضم المستقبلات النيكوتينية، وهي من نمط المستقبلات المرتبطة بقناة أيونية، والنمط الثاني يضم مستقبلات موسكارينية، وهي مستقبلات مرتبطة بالبروتينات G.

تشكل المستقبلات النيكوتينية للأستيل كولين عائلة من المستقبلات التي تتركز في الخلايا العصبية والعضلية، التي تظهر تحت المجهر الإلكتروني بعد عزلها من المشبك العصبي/العضلي، على شكل وُرَيْدة خماسية الأجزاء،تحتوي ثقباً مركزياً (الشكل 11–9).وتتألف كل وُرَيْدة من خمس وُحَيْداتSubunits بروتينية تشكل بنية المستقبل النيكوتيني للأستيل كولين، وتنتمي إلى أربعة تحت أنماط رئيسية وهي: الوُحَيْدَة ألفا α-Subunit (وتضم تسعةبروتينات مختلفة، تعطى رموزاً من α2 إلىα10)،والوُحَيْدَة بيتا β-Subunit (وتضم ثلاثةبروتينات مختلفة تعطى رموزاً من β_2 إلى β_4)،والوُحَيْدَة غاما γ-Subunit،والوُحَيْدَة دلتا δ-Subunit (الشكل 11–9).

تُعدُّ الوُحَيْدَة ألفا رئيسة في بنية المستقبل لاحتوائها على موقعٍ لارتباط جزيئة الأستيل كولين اللازمة لتفعيل المستقبل بتغير بنيته الفراغية الذي يؤدي إلى فتح القناة الأيونية والسماح لنوع معين من الأيونات بالتدفق عبر القناة.

تختلف أنواع مستقبلات الأستيل كواين النيكوتينية بحسب محتواها من الوحيدات، وهذا الاختلاف في التركيب ينعكس اختلافا بالتأثير، فمثلاً المستقبلات في المشبك العصبي/العضليتضم الوحيدات$_3$(β2)$_2$(α4)ويؤدي تفعليها إلى زيادة نفوذية أيونات Na^+، بينما يتمثل تفعيل المستقبلات الدماغية ذات التركيبة $_5$(α7)بزيادة نفوذية أيونات Ca^{2+}.



الشكل 11–9. تمثيل لبنية المستقبل النيكوتيني للأستيل كولين.
لاحظ البنية القنوية بشكل وريدة خماسية الأجزاء عابرة للغشاء البلاسمي مؤلفة من وحيدتين ألفا ووُحَيْدَة بيتا ووُحَيْدَة غاما ووُحَيْدَة دلتا تحصر في وسطها قناة تعبرها الأيونات. لاحظ مكان ارتباط الأستيل كولين إلى الوحيدتين ألفا.

II.V.المستقبلات المرتبطة إلى البروتين GG-Protein–Coupled Receptors، واختصاراً GPCRs

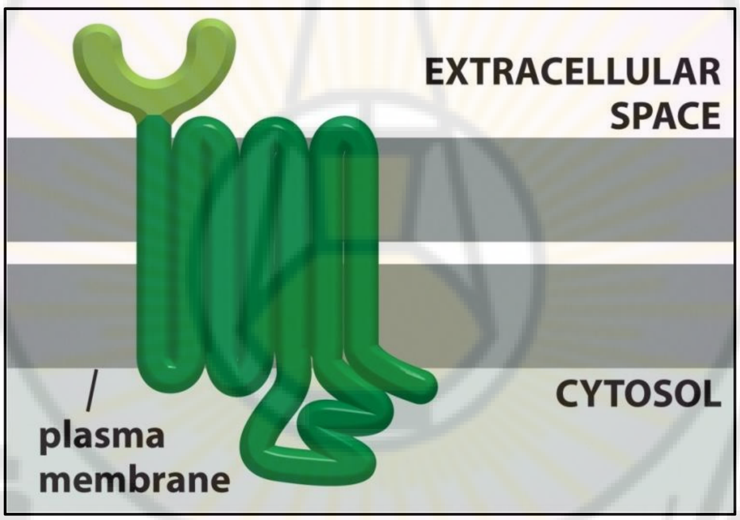
تشكل المستقبلات المرتبطة إلى البروتين G **(GPCRs)** أكبر صفوف المستقبلات الغشائية،فمثلاً يوجد نحو /700/ نمطٍ مختلفٍ من هذه المستقبلات لدى الإنسان، بينما يملك الفأر نحو /1000/نمط مختلف منها، خاصة بحاسة الشم وَحدها.

تستجيب هذه المستقبلات لكمٍّ هائل ومتنوع من الجزيئات الإشاريّة خارج الخلويّة بما فيها الهرمونات وعوامل النمو والنواقل العصبية التي تختلف في طبيعتها الكيميائية ما بين بروتين وببتيد صغير ومشتقات من الأحماض الأمينية أو من الأحماض الدسمة، إذ يتوفر لكل منها نمط خاص أو مجموعة أنماط من المستقبلات.

تشترك مستقبلات هذا الصف في طيف واسع من العمليات الخلويّة مما جعلها هدفاً جذاباً لتطوير الكثير من الأدوية لمعالجة الأمراض، فمثلاً نصف الأدوية المعروفة حالياً تعمل من خلال تأثيرها وارتباطها بهذه المستقبلات.

بنية المستقبل المرتبط إلى البروتين G

بالرغم من التنوع الهائل للجزيئات الإشاريّة التي ترتبط إلى مستقبلات GPCR، تبدو كل المستقبلات المدروسة إلى الآن متماثلة من حيث البنية، إذ تنتمي جميعاً إلى عائلة المستقبلات ذات المجالات السبعة العابرة للغشاء (المذكورة سابقاً)، ويتألف كل منها من سلسلة عديدة ببيتيد واحدة تعبر الغشاء البلاسمي ذهاباً وإياباً سبع مرات (الشكل 11–10). من أشهر أمثلة هذه المستقبلات عند الفقاريات الرودوبسين Rhodopsin المستقبل الضوئي في العين، والمستقبلات الشَمّية في الأنف.



الشكل 11–10. تمثيل لبنية المستقبلات المرتبطة إلى البروتينات G (GPCRs).

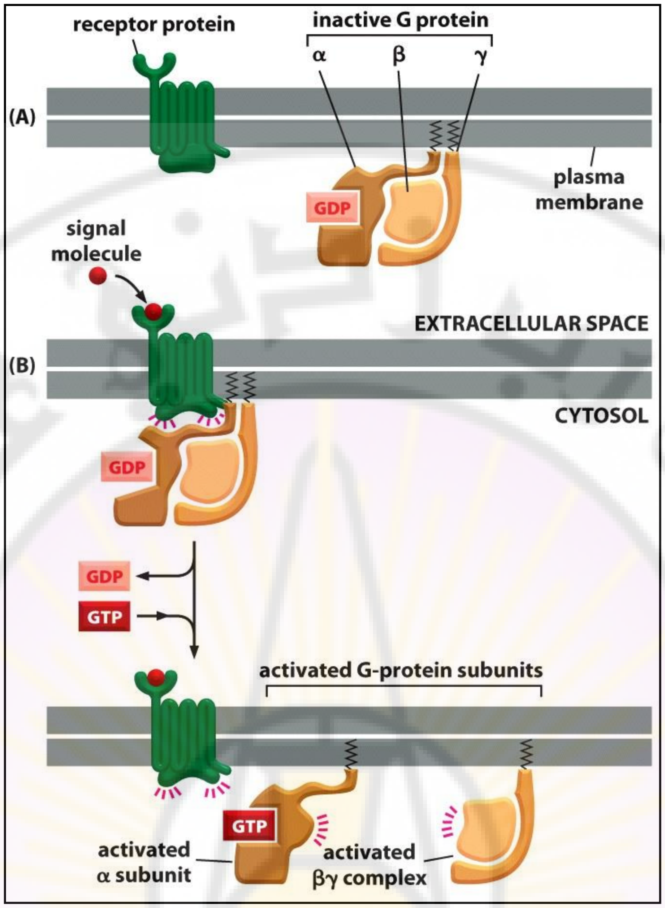
لاحظ أنه مهما اختلفت أنماط المستقبلات الرابطة للبروتينات G فإنها تتألف من ثلاثة مجالات؛ المجال خارج الخلوي الرابط لأنواع متعددة ومختلفة من الروابط البروتينية مثل الأدرينالين والأستيل كولين وغيرهما،والمجال العابر سبع مرات للغشاء ذهاباً وإياباً،والمجال السيتوبلاسمي المسؤول عن ربط البروتين G داخل الخلية.

كيف يتم نقل الإشارة عبر المستقبلات المرتبطة إلى البروتين G؟

يعاني المستقبل بعد ارتباط الربيطة تغيراً شكلياً في بنيته الفراغية مما يجعله قادراً على تفعيل البروتين G المتوضع على السطح الداخلي للغشاء البلاسمي. لشرح هذه الآلية يجب أولاً الإشارة إلى بنية وكيفية عمل البروتينات G.

توجد أنواع عديدة من البروتينات G يصل عددها إلى عشرين نوعاً في الثدييات، يُفَعَّل كلٌّ منها من قبل مجموعة محددة من المستقبلات الغشائية، وهي تُفَعِّل مجموعة محددة من الإنزيمات الهدفيّة أو من القنوات الأيونية في الغشاء البلاسمي. تنتمي جميع هذه البروتينات إلى صف البروتينات G الكبيرة المؤلفة من ثلاث وحيدات ألفا وبيتا وغاما، التي ترتبط بالغشاء البلاسمي بوساطة ذيل لبيدي قصير Short Lipid Tail.

في الحال غير المُفَعَّلة، تكون الوُحَيْدَة ألفا رابطة لجزيء من GDP ويكون البروتين G عندها خاملاً Inactive. يُفَعِّل المستقبل المُفَعَّل (نتيجة ارتباط الربيطة) البروتين G من خلال خفض إلفة Affinity الوُحَيْدَة ألفا لـ GDP مما يجعلها تستبدله بجزيء من GTP. في بعض الحالات يحطم هذا التفعيل البروتين G، مما يجعل الوُحَيْدَة ألفا المُفَعَّلة والممسكة بالـ GTP تنفصل عن الوُحَيْدَة بيتا وغاما اللتين بقيتا مرتبطتين معاً بشكل معقّد بروتيني مُفَعَّل يعرف بالمعقّد بيتا–غاما β-γ Complex نتيجة انفصاله عن الوُحَيْدَة ألفا. يمكن لجزأَيْ البروتين G المُفَعَّلين (الوُحَيْدَة ألفا والمعقّد بيتا–غاما) أن يتآثرا بشكل مباشر مع البروتينات الهدفيّة في الغشاء البلاسمي التي تستطيع أن تنقل الإشارة إلى أماكن أخرى في الخلية (الشكل 11–11).



الشكل 11–11. تمثيل لآلية عمل المستقبلات المرتبطة إلى البروتينات G.

(A) بغياب الجزيء الإشاري يكون كل من المستقبل والبروتين G بشكل خامل،ويظهرهما الشكل منفصلين مكانياً بعضهما عن بعض، في حين أنه في حالاتٍ أخرى يكونان مرتبطين في معقّد واحد. (B) يغيّرارتباط جزيء إشاري إلى المستقبل الشكل الفراغي للمستقبل الذي يؤدي إلى تغير الشكل الفراغي للبروتين G المرتبط مما يجعل الوُحَيْدَة ألفا تستبدل جزيء GDP بجزيء GTP، يُفَعِّل هذا الاستبدال الوُحَيْدَة ألفا من جهة والمعقّد بيتا–غاما من جهة أخرى اللذين يمكنهما التآثر مع بروتيناتهما الهدفيّة في الغشاء البلاسمي. يبقى المستقبل مُفعَّلاً ببقاء الإشارة الخارجية مرتبطة إليه،ومن ثَمَّ يستطيع تحفيز وتفعيل العديد من جزيئات البروتين G. في بعض الحالات يمكن أن يؤدي تفعيل البروتين G إلى تباعد وحيداته دون أن تنفصل تماماً بعضها عن بعض بما يشبه التفتح مما يجعل الوحيدات الثلاث قادرة معاً على التآثر مع البروتين الهدف. لاحظ ارتباط الوحَيْدتين ألفا وغاما للبروتين G برابطة تكافئية إلى جزيئات لبيدية تساعد على إرساءالوحيدات إلى الغشاء.

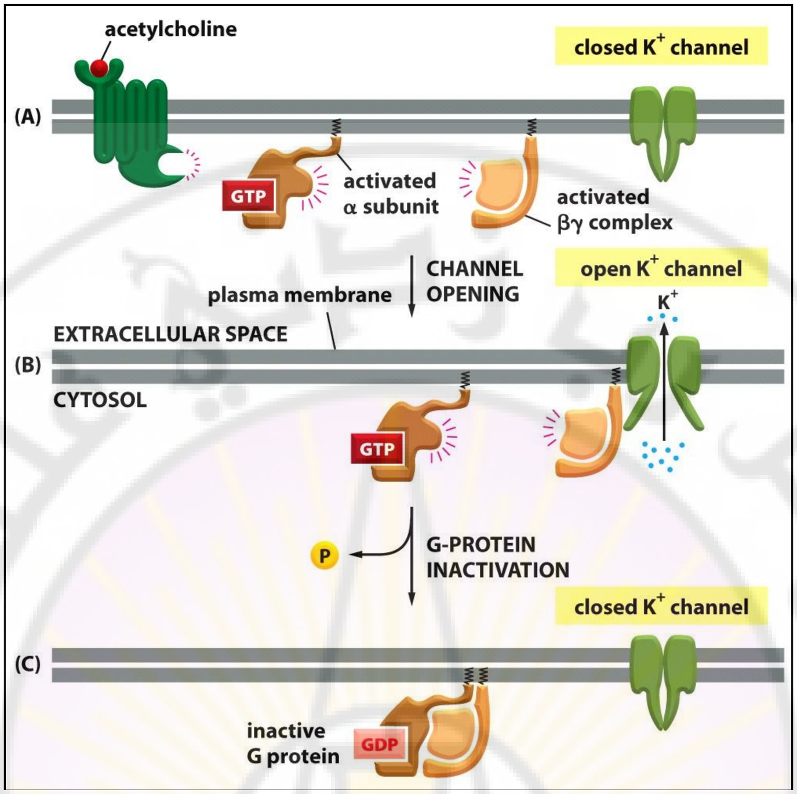
تحدد الفترة الزمنية التي يبقى فيها جزيئا البروتين G مفعّلين وقادرين على نقل الإشارة بسلوك وُحَيْدَة ألفا، وذلك لأنها تملك فعالية GTPase ذاتية قادرة على حلمهة جزيء GTP إلى GDP مرجعةً كامل البروتين G إلى شكله الأصليغيّر المُفَعَّل. ولا تقل آلية العودة إلى الشكل غير المُفَعَّل وإيقاف نقل الإشارة أهميةً عن آلية تفعيل البروتين G، إذ يرتبط العديد من الأمراض بعدم إمكانية العودة إلى الشكل غير المُفَعَّل (الشكل المثبَّط)

للبروتين G. من هذه الأمراض نذكر مثلاً داء الكوليرا، المسبب بنوع من أنواع البكتيريا التي تتكاثر ضمن الأمعاء، إذ تُنتج بروتيناً يعرف بذيفان الكوليرا Cholera Toxin، يدخل هذا البروتين إلى الخلايا المبطنة للأمعاء، ويقوم بتعديل الوُحَيْدَة ألفا لنمط من البروتينات G (المفعل لإنزيم الأدنيل سيكلاز الذي سنتطرق له لاحقاً) بطريقة تمنعه من حلمهة جزيء GTP، مما يبقي الوُحَيْدَة ألفا بشكلها المُفَعَّل ناقلة الإشارة إلى بروتيناتها الهدفيّة بشكل مستمر. وهذه الحال تسبب خروج أيونات الكلور والماء من الخلايا المعويّة إلى لمعة المعي بشكل زائد ومستمر، مما ينتج عنه إسهال حاد قد يودي بالحياة إذا لم تتم المعالجة السريعة بتعويض الأملاح والسوائل. وبذلك يساعد الإسهال المسبب بوساطة ذيفان الكوليرا في انتقال العامل الممرض من مضيف إلى آخر.

يمكن للبروتين **G**المُفَعَّل تفعيل أنماط متنوعة من الأهداف التي تختلف بحسب السبيل الإشاري ومن هذه الأهداف:

1–القنوات الأيونيةIon-Channels

تستطيع بعض البروتينات G المُفَعَّلة أن تنظم عمل القنوات الأيونية بشكل مباشر. ويمكن توضيح ذلك بمثال، إذ تُنَظّم ضربات قلب الحيوانات بوساطة مجموعتين من الأعصاب، المجموعة الأولى تسرع نبضات القلب بينما تبطئ المجموعة الثانية هذه النبضات. تقوم مجموعة الأعصاب المبطئة لنبضات القلب بعملها عن طريق تحرير الناقل العصبي الأستيل كولين في الفالق المشبكي للمشبك العصبي/العضلي. يرتبطالأستيل كولين إلى مستقبلاته الميسكارينية من النمط GPCRs على سطوح الخلايا العضلية، يغيّر هذا الارتباط الشكل الفراغي للمستقبل ويفعل البروتين G الخاص الذي يعرف بالبروتين G_i (i من inhibitor) في هذه الحال يشكل المعقّد بيتا–غاما المكون الإشاري الفعال للبروتين G فبارتباطه بالجزء داخل الخلوي لقنوات البوتاسيوم K^+ Channels العابرة للغشاء البلاسمي لخلايا العضلة القلبية تفتح القناة وتتدفق أيونات البوتاسيوم إلى خارج الخلية مثبطة الاستثارة الكهربائية للخلية. تُطفَأ الإشارة وتعود وتغلق قناة البوتاسيوم، وذلك عندما تقوم الوُحَيْدَة ألفا بتثبيط نفسها بوساطة حلمهة جزيء GTP المربوط إليها، فتعود وترتبط بمعقّد الوحيدتين معيدة البروتين G إلى حالته الأولية غير المُفَعَّلة (الشكل 11–12).



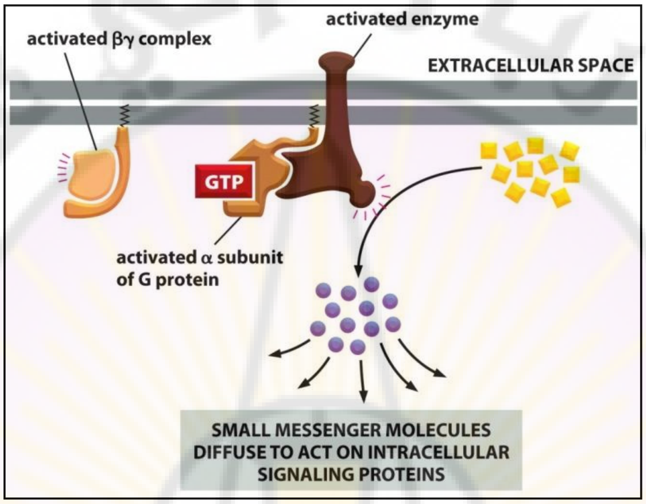
الشكل 11–12. تمثيل لآلية عمل الأستيل كولين على الخلايا العضلية القلبية.

(A) يرتبط الناقل العصبي الأستيل كولين إلى مستقبلاته الموجودة على سطوح خلايا العضلة القلبية مما يفعِّل البروتينG المعروف بـ G_i. يفتح المعقّد بيتا/غاما المُفَعَّل قنوات البوتاسيوم K^+ channel المتوضعة على الأغشية البلازمية بشكل مباشر مما يسمح لأيونات البوتاسيوم بمغادرة الخلية ويخفض استثارة الخلية (C) تثبيط الوُحَيْدَة ألفا بحلمهة جزيء GTP يعيد البروتين G إلى حالته غير المُفَعَّلة، مما يغلق قنوات البوتاسيوم.

2–إنزيمات مرتبطة بالغشاء Membrane-Bound Enzymes

يؤدي تآثر البروتين G مع قناة أيونية إلى تغيُّر فوريٍّ في حال وسلوك الخلية، بينما يكون تآثر هذا البروتين مع الإنزيمات ذا نتائج أكثر تعقيداً تقود إلى إنتاج جزيئات إشارة داخل خلويّة إضافية. ويعد كلا الإنزيمين، الأدينيل سيكلاز Adenylyl cyclase والفوسفوليباز CPhospholipase C من أكثر الإنزيمات الهدفيّة للبروتينات G شيوعاً، إذ يقوم إنزيم الأدينيل سيكلاز Adenylyl cyclase بإنتاج جزيء إشاري داخل خلوي صغير هو AMP الحلقي Cyclic AMP، بينما يكون الإنزيم الفوسفوليباز CPhospholipase C مسؤولاً عن إنتاج الجزيئين الصغيرين الإينوزيتول ثلاثي الفوسفات Inositol Trisphosphateوثنائي أسيل الغليسيرول Diacylglycerol.

يفعّل الإنزيمان بوساطة أنماط مختلفة من البروتينات G مما يعني أنه يمكن للخلايا أن تربط بين إنتاج ثلاثة جزيئات داخل خلويّة صغيرة وأنماط مختلفة من الإشارات خارج خلويّة. تعرف هذه الجزيئات الإشارة داخل الخلويّة الصغيرة بالمرسال الثاني Second Messenger، على اعتبار أن المرسال الأول هو الإشارة خارج الخلويّة التي تتلقاها الخلية، ويتم إنتاج المرسال الثاني بكميات كبيرة تنتشر بسرعة بعيداً عن مصدرها حاملةً معها الإشارة (الشكل 11–13).



الشكل 11–13. تمثيل لآلية تفعيل البروتين G لإنزيم مرتبط إلى الغشاء البلاسمي.
عندما ترتبط الوُحَيْدَة ألفا المُفَعَّلة بإنزيم مرتبط إلى الوجه الداخلي للغشاء البلاسمي تُفَعِّله وتبقيه مُفَعَّلاً بطول فترة ارتباطها به،ويقوم هذا الإنزيم المُفَعَّل بتحفيز إنتاج جزيئات إشاريّة داخل خلويّة صغيرة تعرف بالمرسال الثاني (ويمكن أن تكون AMP الحلقي أو الإينوزيتول ثلاثي الفوسفات أوثنائي أسيل الغليسيرول، وذلك بحسب الإنزيم المُفَعَّل)، تقوم هذه الجزيئات الصغيرة بتفعيل جزيئات إشاريّة أخرى مؤثرةً في فعاليتها. لاحظ إن الإشارة تضخم بقوة في هذه المرحلة بسببإنتاج كميات كبيرة من المرسال الثاني.

سنتطرق أولاً لنتائج تفعيل إنزيم الأدينيل سيكلاز وزيادة تركيز AMP الحلقي داخل الخلية، ومن ثَمَّ سنناقش كيفية تفعيل الفوسفوليباز Cووظائف كُلٍّ من الإينوزيتول ثلاثي الفوسفات وثنائي أسيل الغليسيرول كمرسال ثاني.

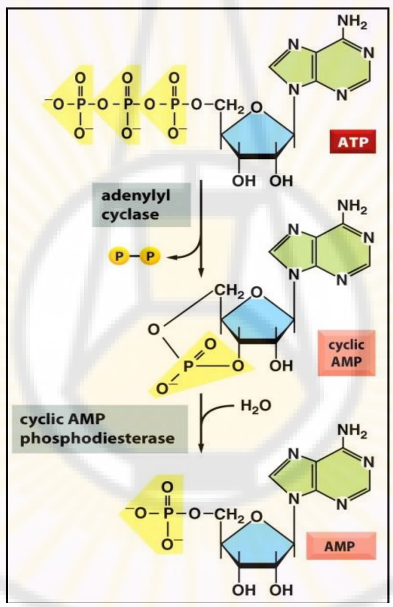
2–1 سبيل AMP الحلقي

يمكن للعديد من الإشارات خارج الخلويّة العاملة من خلال GPCRs أن تؤثر في فعالية الإنزيم أدنيل سيكلاز وتغيّر تركيز المرسال الثاني "AMP الحلقي" ضمن الخلية. ففي الحالات الأكثر شيوعاً تنشط الوُحَيْدَة ألفا المُفَعَّلة الإنزيم أدنيل سيكلاز، مسببةً زيادة كبيرة ومفاجئة في اصطناع AMP الحلقي بدءاً من جزيئات

ATPالموجودة بشكل دائم في الخلية (الشكل 11–13). لأن هذا النمط من البروتينات G ينشّط إنزيم أدنيل سيكلاز ، لذلك يعرف بالبروتين المنشط أو G_s (S من Stimulator).

بما أن AMP الحلقي جزيء منحل في الماء فهو يستطيع أن يحمل الإشارة عبر كامل الخلية منتقلاً من الموقع حيث تم إنتاجه على الغشاء البلاسمي إلى السيتوبلازما أو إلى النواة أو إلى عضيات أخرى، حيث يقوم بعمله كمرسال ثانٍ (الشكل 11–14).

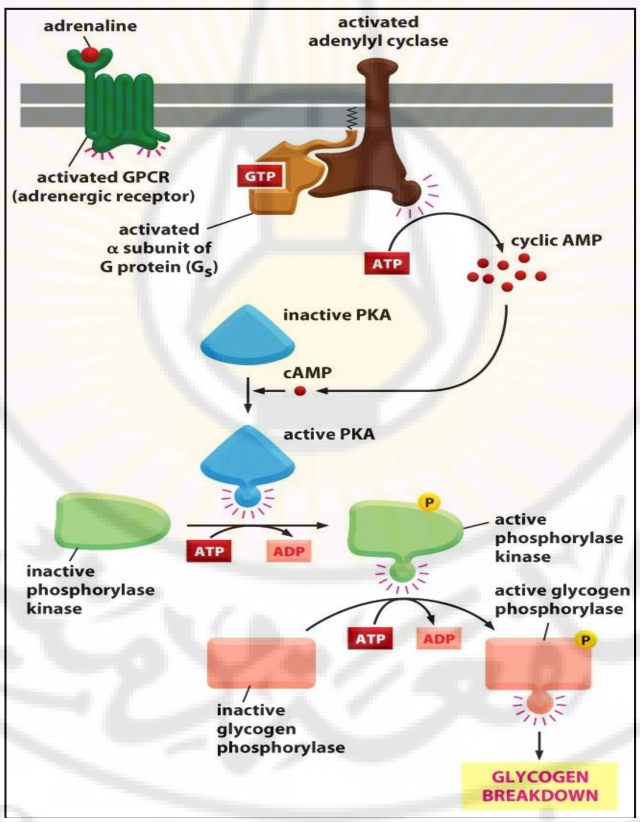
ويقوم إنزيم ثانٍ يعرف AMP الحلقي فوسفودياسيتيراز Cyclic AMP Phosphodiesterase بإنهاء الإشارة محولاً بسرعة AMP الحلقي إلى AMP العادي (الشكل 11–14). يعود الأثر المنبه للكافيئين مثلاً إلى دوره في تثبيط إنزيم فوسفودياسيتيراز في الجهاز العصبي، موقفاً تخريب AMP الحلقي ومبقياً تركيزه مرتفعاً في الخلايا.



الشكل 11–14. تمثيل لآلية بناء وهدم AMP الحلقي Cyclic AMP بوساطة الإنزيمين أدينيل سيكلاز وAMP الحلقي فوسفودياستيراز.

يمارس AMP الحلقي معظم أثره من خلال تفعيله لإنزيم من نمط كيناز البروتين يعرف بكيناز البروتين A (PKA)، وهو إنزيم لا ينشَّط إلا بوجود AMP الحلقي، لذلك يعرف بكيناز البروتين المنوط بـ AMP الحلقيCyclic-AMP-Dependent Protein Kinase. عادة ما يكون هذا البروتين غير فَعَّال ومحصوراً ضمن معقّد مع مجموعة من البروتينات الأخرى، يحرّض ارتباط AMP الحلقي إليه تغير الشكل الفراغي للبروتين مظهراً فعاليته الإنزيمية. يقوم الإنزيم PKA المُفَعَّل بتحفيز فسفرة ثمالات محددة من السيرين والتريونين لبعض الإنزيمات الخلويّة مما يغيّر فَعَّالية هذه البروتينات. تختلف البروتينات المتاحة للفسفرة

باختلاف الأنماط الخلويّة مما يفسّر سبب اختلاف تأثير AMP الحلقي من نمط خلوي لآخر. فمثلاً، عند ارتباط الأدرينالين الجائل في المجرى الدموي بمستقبلاته الخاصة، التي هي إحدى أنماط GPCRs الموجودة على سطوح أنماط مختلفة من الخلايا، تتنوع الاستجابة من نمط خلوي لآخر، ففي الخلايا العضلية الهيكلية يطلق الأدرينالين زيادة كبيرة في تركيز AMP الحلقي، وتسبب هذه الزيادة تفكك الغليكوجين إلى غلوكوز، وذلك بعد تنشيط PKA الذي يؤدي إلى تفعيل إنزيم يفكك الغليكوجين وتثبيط إنزيم آخر يعمل على اصطناعه، مما يزيد تركيز الغلوكوز كوقود متاح لعمل العضلات. يعمل الأدرينالين أيضاً على الخلايا الشحمية Fat Cells محرّضاً تفكك الشحوم الثلاثية إلى أحماض دسمة تستعمل مباشرة في اصطناع جزيئات ATP إذ يُعمَل على نقل هذه الأحماض الدسمة إلى الخلايا التي تحتاج إلى الطاقة. تهيئ هذه الاستجابات الخلويّة المختلفة الجسم لحدث مفاجئ بتوفير جزيئات الطاقة (ATP) أو الوقود اللازم لاصطناعها (الغلوكوز) (الشكل 11–15).



الشكل 11–15. تمثيل لآلية عمل الأدرينالين على خلايا العضلات الهيكلية.

يرتبط هرمون الأدرينالين إلى المجال خارج الخلوي للمستقبل المرتبط للبروتين G مما يفعّل البروتين من نمط Gsالذي يفعّل الأدنيل سكلاز محرضاً إياه على إنتاج AMP الحلقي بدءاً من ATP. يعمل AMP الحلقي كمرسال ثانٍ مفعلّاً بروتين كيناز A (PKA) الذي يفسفر ويفعّل إنزيماً يدعى الفوسفوريلاز كيناز، ينشط إنزيم الكيناز هذا الإنزيم غليكوجين فوسفوريلاز وهو

الإنزيم المحطم للغليكوجين إلى غلوكوز. وبما أن هذه الحادثة لا تحتاج إلى تغير في التعبير الجيني أو اصطناع بروتين جديد، فهي تحدث بسرعة.

2-2 سبيل إينوزيتول فوسفوليبيد

تمارس بعض GPCR أثرها من خلال تفعيل البروتينات G الإنزيم المرتبط إلى الغشاء والمعروف بالفوسفوليباز C بدل إنزيم الأدنيل سيكلاز، كما هي حال المستقبلات الفازوبرسين Vasopressin الهرمون البيبتيدي الذي يرتبط بمستقبله على سطوح الخلايا الكبدية، فيعمل على تحطيم الغليكوجين إلى غلوكوز، ومستقبل الأستيل كولين على العضلات الملساء محرضاً تقلص هذه العضلات عند تفعيله. يقوم إنزيم الفوسفوليباز C المُفَعَّل بنقل الإشارة عن طريق شطر جزيء لبيدي من مكونات الغشاء البلاسمي يعرف بالفسفاتيديل إينوزيتول (جزيء من الفوسفولبيد مرتبط إلى رأسه سكر الإنوزيتول) الذي يوجد بكميات قليلة في الجهة السيتوبلازمية للطبقة الفوسفولبيدية المضاعفة للغشاء. بسبب مشاركة هذا الفوسفولبيد يطلق على السبيل الإشاري الذي يبدأ بتفعيل الفوسفوليباز Cالسبيل إينوزيتول فوسفولبيد Inositol Phospholipid Pathway، وهو يعمل في جميع حقيقيات النوى منظماً أنماطاً مختلفةً من البروتينات المُستفعِلة (المؤثرة) Effector Proteins.

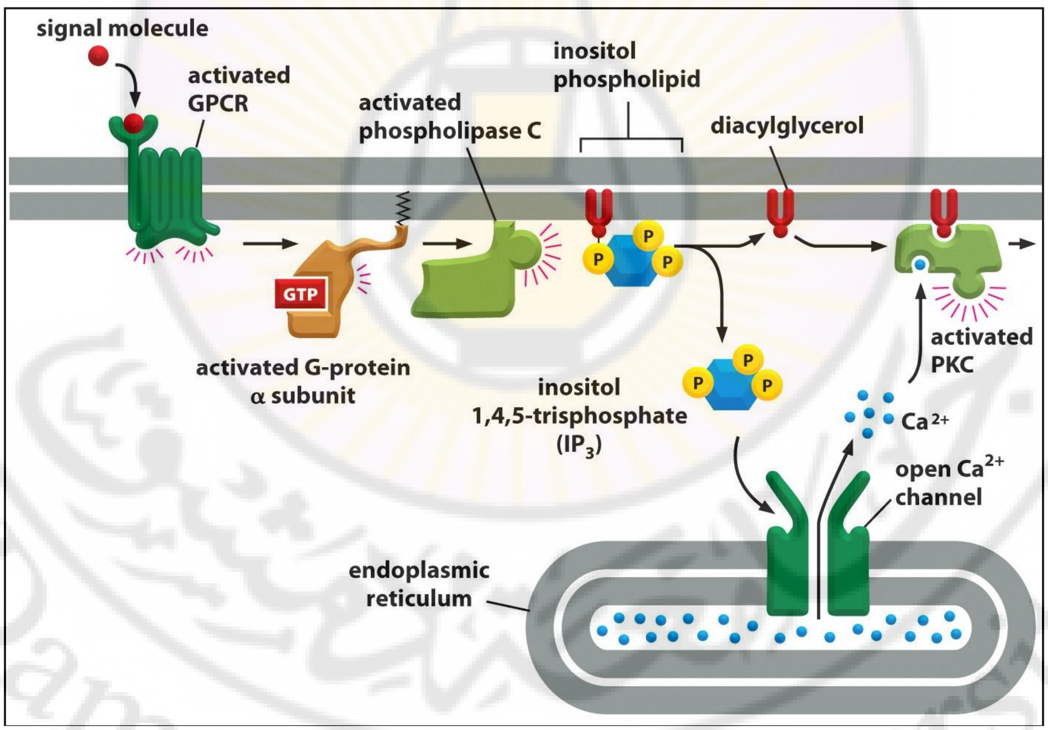
يبدأ عمل هذا السبيل بتفعيل الفوسفوليباز C الذي يشطر الرأس الفوسفاتي السكري Sugar-Phosphate head للإينوزيتول فوسفولبيد عن باقي الجزيء مولداً جزيئين إشاريين صغيرين الأولالإينوزيتول ثلاثي الفوسفات Inositol 1,4,5-Trisphosphate(IP_3) والثانيثنائي أسيل الغليسرول Diacyl Glycerol(DAG). ينتشر السكر المفسفر IP_3 كونه منحلاً في الماء ضمن البلازما، بينما يبقى اللبيدDAG ضمن الغشاء البلاسمي، ويؤدي كل منهما دوراً رئيساً (كمرسال ثانٍ) في نقل الإشارة داخل الخلية.

فجزيئات IP_3 المتحررة في السيتوبلازما تتجه بسرعة نحو الشبكة البلازمية الداخلية، وترتبط بها فاتحةً قنوات الكالسيوم Ca^{2+} Channels المتوضعة في أغشيتها، مما يؤدي إلى خروج أيونات الكالسيوم المخزنة في لمعة الشبكة البلازمية الداخلية وزيادة تركيزها بشكل حاد ومفاجئ في السيتوبلازما (قبل التفعيل يكون تركيز هذه الأيونات منخفضاً جداً في البلازما من مرتبة نحو 10^{-7}مول)، ويؤدي هذا التركيز المرتفع إلى تفعيل مجموعة من البروتينات القادرة على تغير سلوك الخلية (الشكل 11-16).

يكون أثر الكالسيوم في السيتوبلازما غير مباشر، إذ يتواسطه تآثر الكالسيوم مع أنماط مختلفة من البروتينات تُعرف بالبروتينات المستجيبة للكالسيوم Ca^{2+}-Responsive Proteins. من أوسع هذه البروتينات انتشاراً وأكثرها شهرةً الكالمودولين Calmodulin الموجود في سيتوبلازما جميع خلايا حقيقيات النوى. فعند ارتباط أيونات الكالسيوم بالكالمودولين يعاني البروتين تغيُّراً في شكله الفراغي مما يمكنه من الالتفاف حول طيف واسع من البروتينات الهدفيّة في الخلية معدِّلاً فعاليتها. واحدة من أهم البروتينات الهدفيّة للكالمودولين هي

كينازات البروتين المنوطة بالكالمودولين المفعّل بالكالسيوم Ca^{2+}/Calmodulin-Dependent Protein Kinases واختصاراً CaM-kinases، إذ يؤدي تفعيل هذه الكينازات بربطها الكالمودولين وأيونات الكالسيوم إلى فسفرة بروتينات هدفيّة تؤثر في الحادثات الخلويّة المختلفة. فمثلاً في دماغ الثدييات يتوفر نمط خاص بالخلايا العصبية من CaM-kinase في منطقة المشابك يُعتقد بتأديته دورٌ مهمٌ في حادثتي التعلم والذاكرة، فقد أظهرت الفئران الطافرة المحضرة تجريباً – الفاقدة لهذا الكيناز– عدم قدرة على تذكر مكان الأشياء. وأخيراً يجب الإشارة إلى أن زيادة تركيز أيونات الكالسيوم ضمن البلازما يحرّض من قبل العديد من المحفزات، وليس فقط عن طريق GPCRs.

بينما تقوم جزيئات DAG التي تم إنتاجها جنباً إلى جنب مع IP_3 بمساعدة في تفعيل بروتين كيناز خاص يعرف بالبروتين كيناز CProtein Kinase C واختصاراً PKC (C من Ca^{2+} لكونه بحاجة إلى الارتباط بأيونات الكالسيوم ليصبح فعالاً)، يقوم الإنزيم PKC المُفَعَّل بتفعيل مجموعة متنوعة من البروتينات بحسب الأنماط الخلويّة.



الشكل 11–16. تمثيل لسبيل الفوسفوليباز C.

يستطيع إنزيم الفوسفوليبازCالمُفعَّل من قبل الوُحَيْدَة ألفا للبروتين G تفعيل سبيلين إشاريين،إذ ينتج مرسالين صغيرين عند حلمهة إينوزيتول فوسفولبيد غشائي، الأول IP_3 الذي ينتشر عبر البلازما مطلقاً حادثة تحرير أيونات الكالسيوم من مخازنها في الشبكة البلازمية الداخلية،وذلك بالارتباط إلى أغشيتها وفتح قنوات الكالسيوم. حيث يسمح المدروح الكيميائي الكهربي لأيونات الكالسيوم بالاندفاع إلى البلازما. الثاني ثنائي أسيل الغليسرول (DAG) في الغشاء البلاسمي الذي يستطيع

بمساعدة أيونات الكالسيوم تَفعيل بروتين كيناز C الذي ينقل من البلازما للارتباط بالغشاء البلاسمي حيث يقوم عندها بفسفرة مجموعته الخاصة من البروتينات الخلويّة ناشراً الإشارة بشكل أوسع.

III.V. المستقبلات المرتبطة إلى الإنزيمات Enzyme-Coupled Receptors

تشبه المستقبلات المرتبطة إلى الإنزيمات تلك المرتبطة إلى البروتين G بكونها عابرة للغشاء وبامتلاكها مجال رابط للربيطة Ligand-Binding Domain إلى الخارج من الغشاء الخلوي، ولكن تستبدل ارتباطها بالبروتين G إما بتمتع مجالها السيتوبلاسمي بفعالية إنزيمية ذاتية، وإمّا بارتباط هذا المجال ببروتين آخر يعمل كإنزيم. كما تختلف هذه المستقبلات عن GPCRs بكونها تعبر الغشاء مرة واحدة بشكل حلزون ألفا α Helix، وليس بشكل متكرر كما هي حال المستقبلات GPCRs، وبما أن الحلزون ألفا المفرد لا يستطيع أن ينقل تغيرات في البنية الفراغية عبر الغشاء لداخل الخلية لذلك تستعمل المستقبلات المرتبطة إلى الإنزيمات إستراتيجية مختلفة عن إستراتيجية تغير البنية الفراغية المستعملة من قبل المستقبلات GPCRs لنقل الإشارة لداخل الخلية.

III.V.المستقبلات ذات الفعالية الإنزيمية الذاتية

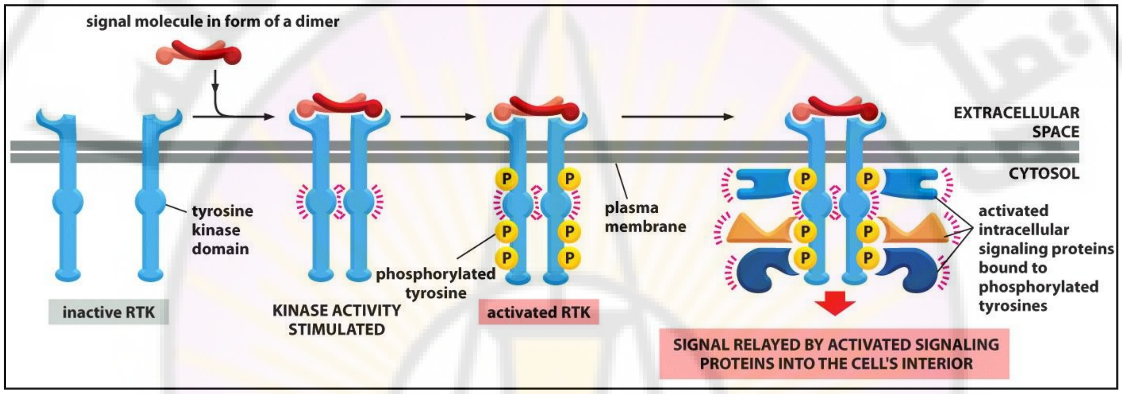
أهم هذه المستقبلات وأكثرها شهرة هي الرابطة لعوامل النمو Growth Factors التي تتحكم في نمو وتكاثر وتمايز وموت الخلية. تتصف هذه الربائط بانتمائها لمجموعة الوسائط الموضعية Local Mediators التي تؤثر في نطاق ضيق وتعمل بتراكيز منخفضة جداً من مرتبة /10^{-9}/ إلى /10^{-11}/ مول، كما أن الاستجابة لها تكون بطيئة من مرتبة عدة ساعات، وتتطلب خطوات عديدة لنقل إشارة داخل الخلية التي غالباً ما تؤدي في النهاية إلى تغير في التعبير الجينيGene Expression.

يتكون أوسع صفوف المستقبلات المرتبطة إلى الإنزيمات من تلك المستقبلات ذات المجال السيتوبلاسمي الذي يعمل ككيناز التيروزين مفسفراً ثمالات معينة من التيروزين على بروتينات منتقاة، تُعرف مثل هذه المستقبلات بمستقبلات كيناز التيروزين Receptor Tyrosine Kinases واختصاراً (RTKs).

آلية عمل مستقبلات كيناز التيروزين

يسبب ارتباط الربيطة إلى اقتراب جزيئين من جزيئات المستقبل الغشائية بعضها من بعض لتشكيل ثنائي قُسَيْم Dimer، ويؤدي الاتصال بين المجالين داخل الخلويين للمستقبلين المتجاورين إلى تفعيل وظيفتهما الكينازية، ويُفَسفِر على أثرها كل مستقبل الآخر. وتكون الفسفرة في مواقع محددة لثمالات التيروزين من المجال السيتوبلاسمي للمستقبلات (الشكل 11–17).

تصبح الثمالات المفسفرة للتيروزين بمنزلة مواقع ارتباط لمجموعة من البروتينات الإشاريّة الخلويّة يمكن أن يصل عددها إلى عشرين بروتيناً مختلفاً في بعض الأحيان. يمكن للبروتينات الإشاريّة أن تُفسفر وتُفَعَّل بوساطة ارتباطها إلى الجزءِ الداخلي المُفَسفَر من المستقبل إما مباشرة، وإمّا عبر وسائط من بروتينات تُعرف بالمُلئِماتAdaptors. تملك جميع هذه البروتينات مجالات تآثر خاصة قادرة على التعرف والارتباط إلى ثمالات التيروزين المفسفرة مما يؤدي إلى تشكل معقّد بروتيني على المجالات السيتوبلازمية للمستقبلات RTKs تستطيع هذه المعقّدات نقل الإشارة عبر طرق عدة في آنٍ معاً، وذلك إلى أماكن مختلفة داخل الخلية، مُفَعِّلةً العديد من التغيرات الكيميائية الحيوية المطلوبة لإطلاق استجابة خلويّة معقّدة كالتكاثر الخلوي.



الشكل 11–17. تمثيل لآلية عمل مستقبل كينازالتيروزينRTK.

عادة ما يؤدي ارتباط جزيء إشاري واحد إلى المجال خارج الخلوي لمستقبل من نمطكيناز تيروزين إلى ارتباط جزيئين من المستقبل بشكل ثنائي قُسَيمDimer، في المثال المقدَّم الربيطة بحد نفسها ثنائية القُسَيْم مما يسهل عملية جمع المستقبلين معاً، بينما في حالات أخرى يمكن أن يؤدي ارتباط جزيء واحد إلى تغيير البنية ثلاثية الأبعاد للمستقبل بحيث يستطيع أن يشكل ثنائي قُسَيْم. تجعل ثنائيات القُسَيْم الأجزاء الخلويّة متصلةبعضها ببعض مما يفعّل الكيناز، ويمكنّها من فسفرة بعضهما بعضاً على عدد من ثمالات التيروزين. تعمل كل ثمالة تيروزين مُفَسفَر كموقع ربط خاص لأنواع من البروتينات الإشاريّة داخل الخلويّة،التي تقوم بنقل الإشارة لداخل الخلية.

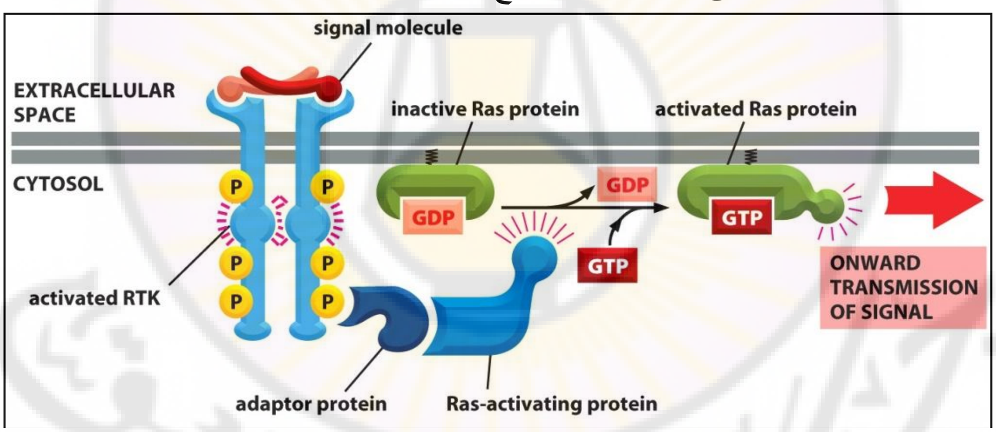
لإنهاء الاستجابة يعمل إنزيم من نمط فوسفاتاز التيروزين على إزالة زمر الفوسفات التي أضيفت سابقاً إلى ثمالات التيروزين على المستقبل وعلى البروتينات الإشاريّة الأخرى. في بعض الحالات تثبط المستقبلات المفعّلة بطريقة "عنيفة" إذ تسحب المستقبلات المفعّلة لداخل الخلية بوساطة عملية الالتقام Endocytosis ومن ثم تخرب بهضمها ضمن الجُسَيْمات الحالّة.

تتطلب الأنماط المختلفة من RTKs توليفات Combinations مختلفة من البروتينات الإشاريّة لكي تنجز تأثيرات مختلفة، وبجميع الأحوال يعد كُلٌّ من البروتينات G الصغيرة وكيناز PI 3 PI 3-Kinase (وهو كيناز بروتين مُفَسفِر للإينوزيتول فوسفولبيد في الموقع 3 -3 Phosphoinositide

Kinase) والفوسفوليباز C (التي تم الحديث عنها سابقاً) أكثر البروتينات المُفَعَّلة بوساطة هذه المستقبلاتتشيوعاً. وسنتطرق فيما يأتي إلى تفعيل البروتينات G الصغيرة، ومن ثم PI 3-Kinase لسبيل نقل الإشارة عبر RTKs.

1- تفعيل البروتينات G الصغيرة (البروتينات Ras)

كما ذكرنا سابقاً فإن تفعيل المستقبلات RTKs يكوّن معقّداً إشارياً، ويعدّ البروتين Ras الذي ينتمي إلى البروتينات G الصغيرة واحداً من أهم بروتينات هذا المعقّد. يتصف البروتين Ras بكونه مرتبطاً بذيل لبيدي إلى الوجه السيتوبلاسمي للغشاء البلاسمي ومشابهاً في عمله إلى حد كبير الوُحَيْدَة ألفا للبروتين G التي تتبدل بين شكلين مُفَعَّل مرتبط إلى جزيء من GTP وغير مُفَعَّل مرتبط إلى جزيء من GDP، إذ يحرّض تآثر البروتين Ras مع البروتينات المُفَعَّلة استبدال جزيء GDP بجزيء من GTP، مما يحول البروتين Ras إلى الحال المُفَعَّلة (الشكل 11-18). بعد فترة زمنية محددّة يعيد البروتين Ras نفسه إلى الحال غير مُفَعَّلة عن طريق حلمهة GTP المرتبط إلى GDP كونه يتمتع بفعالية GTPase.



الشكل 11-18. تمثيل لتفعيل البروتين Ras.

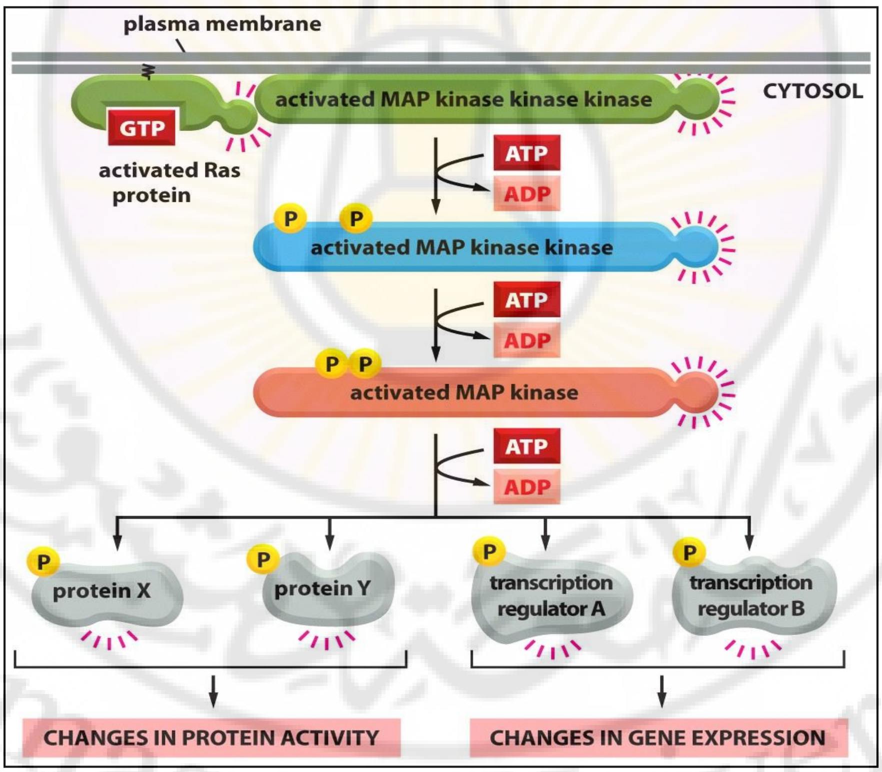
يرتبط بروتين ملئم Adaptor Protein إلى ثمالات التيروزين المُفسفَرة في المستقبل المُفَعَّلجالباً إليه بروتيناً مُفَعِّلاً للبروتينRas. يقوم هذا البروتين بتحريض البروتينRas على استبدال GDP بـ GTP متحولاً إلى الحال المُفَعَّلة. يُفَعِّلالبروتين Rasالمُفَعَّل عدداً من السبل الإشاريّة ناقلاً الإشارة إلى البروتينات التالية. لاحظ احتواء البروتين Ras على مجموعة لبيدية تساعد على إرساء البروتين إلى الغشاء البلاسمي.

يقوم البروتين Ras بحالته المُفَعَّلة بتحريض تفعيل شلال من عمليات الفسفرة Phosphorylation Cascade، ويتضمن سلسلة من كينازات السيرين وتريونين التي يُفَسفِر كلاً منها، ويُفَعِّل الآخر بشكل تتابعي، بما يشبه وقوع أحجار الدومينو التي يحرّض وقوع كل حجر منها وقوع الحجر الذي يليه وهكذا.

يتضمن نظام النقل الحامل للإشارة من الغشاء البلاسمي إلى النواة ثلاثة بروتينات كيناز تُجمَع في نموذج يُعرَف بسبيل الإشارة ماب كيناز MAP-Kinase Signaling، وقد اعتمد الاسم MAP نسبة إلى آخر كيناز في السلسلة الذي يُعرف بـ Mitogen-Activated Protein Kinase أي كيناز البروتين المُفَعَّل بواسطة مولد انقسام Mitogen (مولدات الانقسام هي جزيئات إشاريّة خارج خلويّة تحرض التكاثر الخلوي).

في سبيل الماب كيناز: يُفسفَر بروتين الماب كيناز من قبل إنزيم يدعى بشكل منطقي الكيناز المُفسفِر للماب كيناز أو كيناز الماب كيناز MAP Kinase Kinase وهذا البروتين نفسه يُفعّله بروتين آخر يعرف بكيناز كيناز الماب كيناز MAP Kinase Kinase Kinase الذي يُفعّله البروتين Ras المُفعَّل.

في نهاية شلال الماب كيناز يتم تفعيل عدد من البروتينات المُستفعِلة بما فيها بعض البروتينات المنظمة لانتساخ الجينات (عوامل انتساخ) مما يؤدي إلى تحريض أو تثبيط انتساخ بعض الجينات وتعديل نموذج التعبير الجيني للخلية Gene Expression Pattern مما ينتج عنه تحريض الخلية على التكاثر أو على البقيا Cell Survival أو على التمايز (الشكل 11–19).



الشكل 11–19. تمثيل للسبيل ماب كيناز.

يمكن للبروتين Rasالمُفَعَّل أن ينشّط شلال من الكينازات يتضمن ثلاثة كينازات البروتين، الأخير في هذا الشلال يعرف بالماب كيناز يفسفر عدداً من البروتينات الإشاريّة الأخرى أو من البروتينات المُستفعِلة. تتضمن هذه البروتينات كينازات أخرى ومنظّمات الانتساخ التي تضبط التعبير الجيني. تؤدي التغيرات الناتجة في التعبير الجينيوالفعالية الإنزيمية للبروتينات المُستفعِلة إلى تغيرات عميقة في سلوك الخلية تتمثل في حادثات خلويّة معقّدة كالتكاثر أو التمايز.

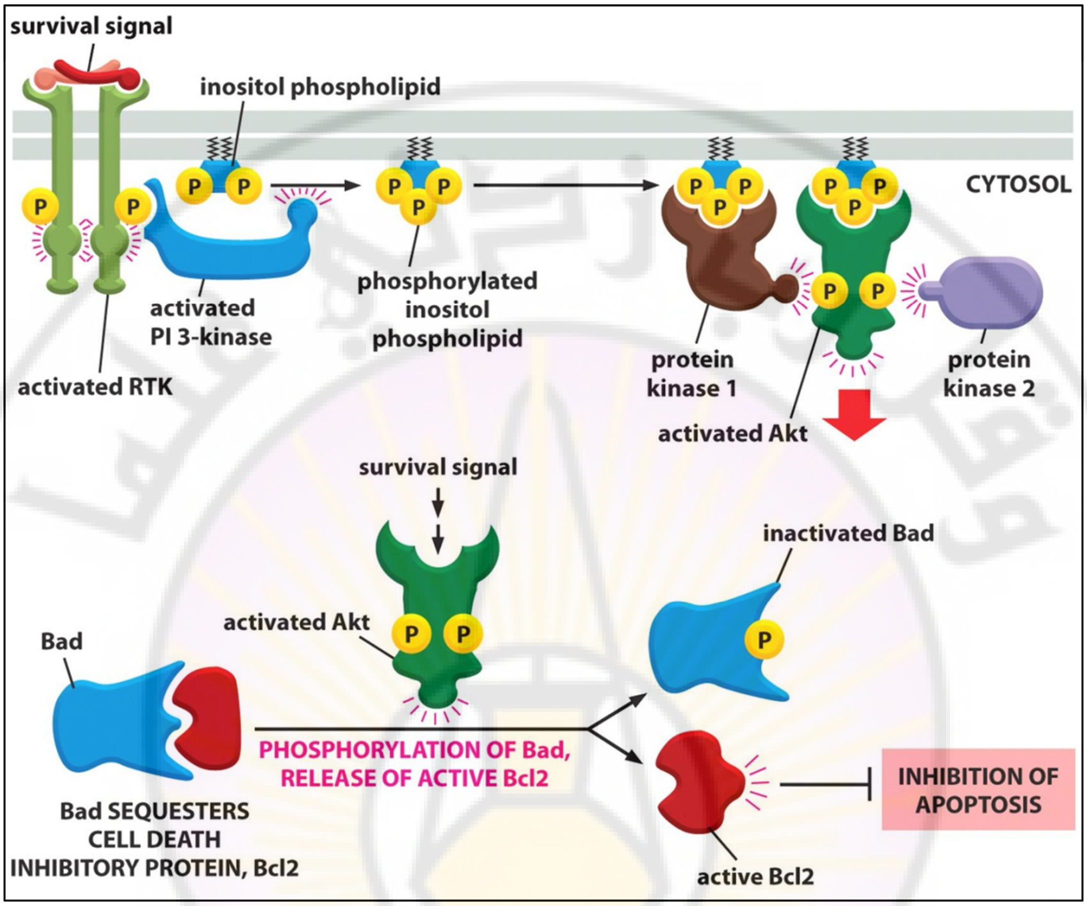
يفعل البروتين Ras عدداً كبيراً جداً من مستقبلات RTKs منها مستقبلات عامل النمو المشتق الصفيحي Platelet-Derived Growth Factor والمعروف اختصاراً بـ PDGF الذي يساعد في التئام الجروح بتحريضه التكاثر الخلوي، ومستقبل عامل النمو العصب Nerve Growth Factor والمعروف اختصاراً بـ NGF الذي يمنع موت بعض العصبونات أثناء التنامي الجنيني للجهاز العصبي.

يجب الإشارة إلى أنه إذا تمت المحافظة على البروتين Ras مُفعِّلاً بشكل دائم، فستستجيب الخلية كما لو أنها تتعرض بشكل مستمر إلى إشارة مولدة للانقسام خارجية مما سيحرّضها على التكاثر المستمر. فالطفرات المعطّلة للفعالية GTPase تجعل البروتين غير قادرٍ على تثبيط نفسه مما يحرّض التكاثر الخلوي بشكلٍ غير مضبوط، ومن ثمَّ تطور للسرطان. تحمل نحو /30%/ من السرطانات البشرية طفرات مُفعِّلة للجينات Ras، كما تتصف العديد من السرطانات التي لا تنتج البروتين Ras طافراً مُفعِّلاً، بوجود طفرات في جينات أخرى تعمل في نفس السبيل الإشاري للبروتين Ras.

2– تفعيل كيناز PI3 (PI3-Kinase)

تحرِّض البروتينات الإشاريّة المنتمية إلى عائلة عوامل النمو شبيهة الأنسولين Insulin-Like Growth Factor Family (IGF) الخلايا على البُقيا وعلى النمو والتكاثر من خلال ارتباطها بالمستقبلات RTKs. عند تفعيل المستقبلات بارتباطها بأحد هذه العوامل ينشط الإنزيم PI 3-Kinase الذي يُفَسفِر جزيئات الإينوزيتول فوسفولبيد في الغشاء البلاسمي، فسفرة هذه الجزيئات اللبيدية يجعلها موقع ارتباط للبروتينات الإشاريّة الخلويّة التي تنتقل من البلازما إلى الغشاء البلاسمي حيث يُفَعِّل بعضها بعضاً. يعد Aktكيناز السيرين والتريونين الذي يعرف أيضاً بكيناز البروتين B أحد أهم البروتينات الإشاريّة التي تغيّر موضعها منتقلةً من السيتوبلازما إلى الغشاء البلاسمي، إذ يقوم هذا البروتين بتحريض النمو والبُقيا لكثير من الأنماط الخلويّة، وذلك بوساطة تثبيط البروتينات الإشاريّة التي يفسفرها، فمثلاً يفسفر Akt ويثبط بروتين سيتوبلاسمي يعرف بـ Bad الذي بحالته المُفعَّلة يحرّض الخلايا على قتل نفسها بتفعيله بشكل غير مباشر برنامج الموت الخلوي المبرمج المعروف بالاستموات Apoptosis (أنظر الفصل الثاني عشر)، إذ يعزّز فَسفَرة Bad بوساطة Akt بقاء الخلايا على قيد الحياة (الشكل 11–20).

بالإضافة لمنع الموت الخلوي المبرمج يحث Akt الخلايا على النمو وزيادة حجمها، وذلك بتفعيله لكيناز السيرين والتيرونين المعرف بـ Tor الذي يحرّض نمو الخلايا بوساطة تعزيز اصطناع البروتينات من جهة وتثبيط تخربها Degradation من جهة أخرى.



الشكل 11–20. تمثيل للسبيل الإشاري PI 3-Kinase/Akt.

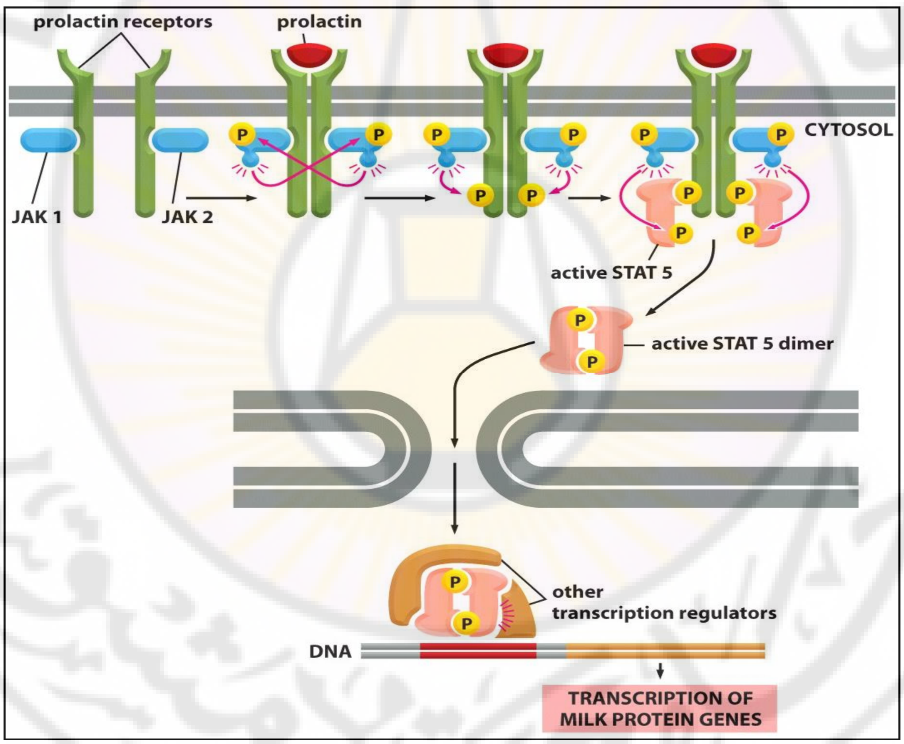
تُفَعّل إشارة خلويّة خارجية محرضة على البُقيا Survival Signal مثل IGF مستقبلات كيناز التيروزينRTKالتي تُفَعّل الكيناز PI 3PI 3-Kinase. يقوم الكيناز PI 3 المُفعّلبفسفَرة إينوزيتول فوسفولبيد مرتبط إلى الغشاء وبعد الفسفرة يجذب اللبيد المُفسفَر بروتينات إشاريّة عن طريق تعرفه على مجالات خاصة ضمنها، واحدة من هذه البروتينات الإشاريّة Aktالذي بعد جذبه إلى الغشاء يُفسفَر بوساطة كينازات مُثِّلَت بكيناز البروتين 1 وكيناز البروتين 2، وعند فسفرة Akt تتحرر من الغشاء وتقوم بفسفرة ثمالات محددة من السيرين والتريونين لبروتينات أخرى تأتي بعدها في السبيل الإشاري. مثلاً يحث Akt المُفَسفَر الخلية على البُقيا عن طرق فسفرة البروتين المسمى Badالذي، في حالته غير المفسفرة، يحرّض الاستموات بربطه وتثبيطه لبروتين يعرف بـ Bcl2 المثبط للاستموات. عند فسفرة Bad من قبل Akt، يحرر Bcl2الذي يثبط الاستموات محرضاً الخلية على البُقيا.

II.III.Vالإنزيمات المجردة من الفعالية الإنزيمية الداخلية

يستعمل هذا النمط من المستقبلات في إيصال إشارة بعض الهرمونات والعديد من الوسائط الموضعيّة المعروفة بالسيتوكينات، وبسبب عدم امتلاك هذه الإنزيمات لفعالية إنزيمية ذاتية فهي ترتبط إلى بروتينكيناز،

أحد أنماطكينازات التيروزين السيتوبلازمية التي تعرف بـ JAKs التي تُفَعَّل عندما ترتبط السيتوكينات أو بعض الهرمونات إلى مستقبلاتها. تستطيع الكينازات JAKs المُفَعَّلة فسفرة وتفعيل مجموعة من عوامل الانتساخ التي عادة ما تكون في حال خاملة بغياب الإشارة ومتوضعة في البلازما أو محتجزة بالقرب من الغشاء البلاسمي. وعند تفعيلها تقوم هذه البروتينات المسماة STATs (ناقل الإشارة ومفعل الانتساخ Signal Transducers and Activators of Transcription) بدخول النواة مباشرة حيث تحرض انتساخ جينات معينة معدلة لسلوك الخلية (الشكل 11–21).

يُستعمل هذا السبيل الإشاري من قبل الإنترفيرونات وهي السيتوكينات المفرزة من قبل الخلايا المخمجة بالعوامل الممرضة (بالفيروسات مثلاً) التي تحث الخلايا الأخرى على إنتاج بروتينات تجعل منها أكثر مقاومة للخمج.

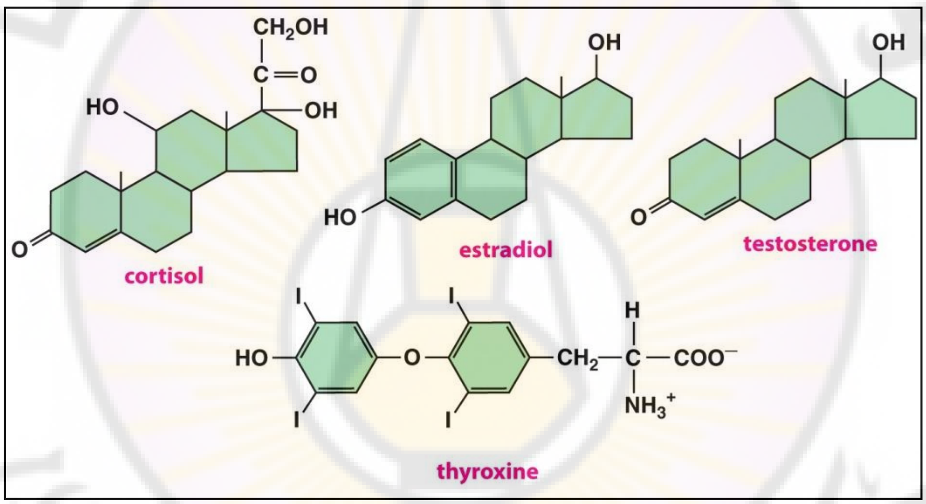


الشكل 11–21. تمثيل لسبيل JAK–STAT.

عند ارتباط هرمون (مثل البرولاكتين prolactin الحاث على إنتاج الحليبفي ثدي الأم المرضع) إلى مستقبل مرتبط بإنزيم يجتمع مستقبلان بشكل ثنائي قُسَيْم وتقوم بروتينات التيروزين كيناز المرتبطة إلى المستقبل (في هذه الحال هذه البروتينات هي من نمط JAK1 وJAK2) كل منها بتفعيل الآخر، تفسفر البروتينات JAKs المُفَعَّلة المستقبل على ثمالات من التيروزين محددة، ترتبط بعدها منظمات الانتساخ الحاضرة في البلازما التي تسمى STATs (STAT5 في هذه الحال) إلى ثمالات التيروزين المفسفرة للمستقبل، عند ارتباطها تقوم البروتينات JAKs بفسفرتها وتفعيلها. تترك البروتينات STATs المُفَعَّلة المستقبل وتشكل ثنائيات قُسَيْم وتهاجر إلى النواة. ضمن النواة تفعل هذه البروتينات بمساعدة بروتينات أخرى منظمة للانتساخ بانتساخ الجينات المُرمّزة لبروتينات الحليب في هذه الحال.

سادساً. السبل المُعتمدة على المستقبلات داخل الخلويّة

يعتمد صف مهم من الجزيئات الإشارية وهي الهرمونات الستيروئيدية على مستقبلات بروتينية داخل خلويّة Intracellular Receptor Proteins، وتضم هذه الهرمونات الكورتيزول والإستراديول والتستوستيرون وهرمونات الدرق كالتيروكسين. تَعبر كل هذه الجزيئات الكارهة للماء الغشاء البلاسمي للخلية الهدفيّة، وترتبط إلى مستقبلات بروتينية متوضعة إما ضمن البلازما وإمّا ضمن النواة، يطلق على كلا النمطين المستقبلات النوويّة Nuclear Receptors التي عندما تُفعَّل بربطها الهرمون تعمل كعوامل انتساخ ضمن النواة (الشكل 11–22).



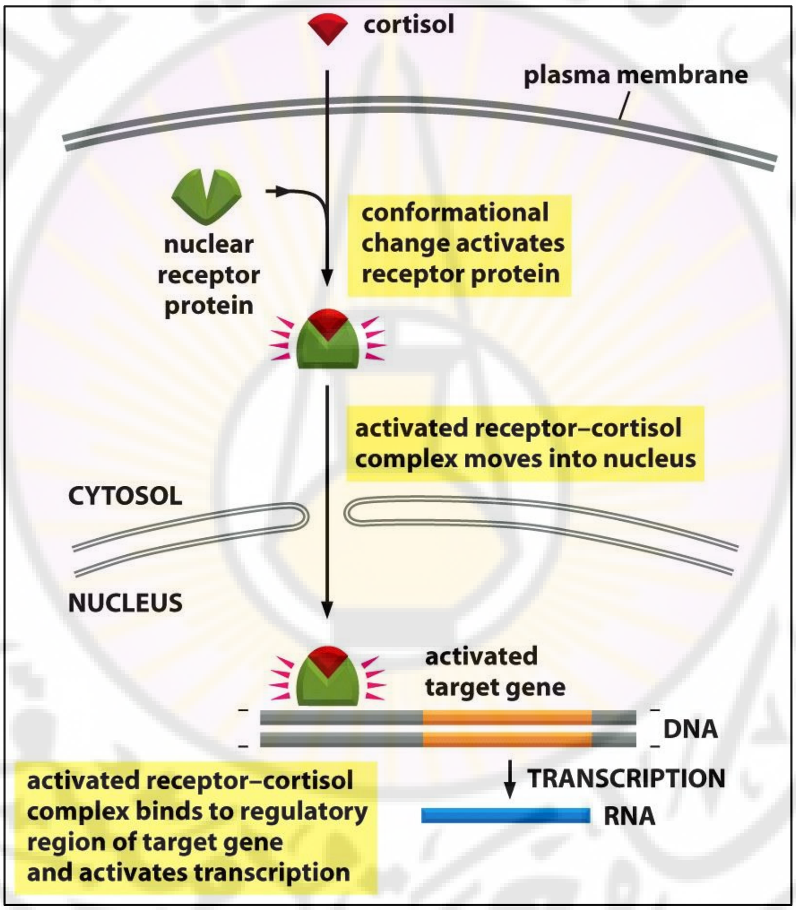
الشكل 11–22. تمثيل لبعض أنماط الهرمونات الستيروئيدية التي ترتبط إلى المستقبلات النوويّة ضمن الخلية بعد عبورها الغشاء البلاسمي.

توجد المستقبلات النوويّة في الخلايا غير المحفزة Unstimulated Cells بشكل غير فعال، وعند ارتباط الهرمون يعاني المستقبل تغيرات شكلية في بنيته الفراغية تحوله إلى الحال المُفَعَّلة مما يسمح له بتثبيط انتساخ الجينات الهدفيّة المحددّة.

يرتبط كل هرمون إلى مستقبل خاص وكل مستقبل يعمل على مجموعة محددّة من الجينات، وفي كثير من الأحيان يستطيع هرمون معين أن ينظم مجموعات مختلفة من الجينات في أنماط مختلفة من الخلايا محرضاً استجابات فيزيولوجية مختلفة باختلاف أنماط الخلايا الهدفيّة (الشكل 11–23).

تؤدي المستقبلات النوويّة والهرمونات المفعّلة لها دوراً رئيساً في الوظائف الفيزيولوجية للإنسان، إذ يؤدي فقدان هذه الإشارات إلى نتائج خطيرة تتمثل بما يحدث لدى الأشخاص الفاقدين لمستقبل الهرمون الجنسي

الذكري التستوستيرون الضروري لتشكل الأعضاء التناسلية الذكرية في المرحلة الجنينية ولإعطاء الصفات الجنسية الذكرية الثانوية. فبعض الأشخاص القلائل الذين هم على المستوى الوراثي ذكور لامتلاكهم الصِبغيين الجنسيين XY والذين يفتقدون لمستقبل التستوستيرون نتيجة طفرة في الجين المُرمّزة للمستقبل يصنعون التستوستيرون، ولكن لا تستطيع خلاياهم الاستجابة له لفقدانها المستقبل، وبالنتيجة يتطور هؤلاء الأفراد كإناث، وهو السبيل الذي يسلكه تنامي الأعضاء الجنسية والدماغ في حال غياب الهرمونات الجنسية الذكرية والأنثوية، وهذا المثال يظهر أهمية مستقبل التستوستيرون في التنامي الجنسي في المرحلة الجنينة.



الشكل 11–23. تمثيل للسبيل الإشاري المفعل بالهرمونات الستيروئيدية

يمثل الكورتيزول واحداً من الهرمونات الستيروئيدية المنتجة من قبل الغدة الكظرية وينتشر مباشرة عبر الغشاء البلاسمي ويرتبط بمستقبله المتوضع ضمن البلازما، ينقل بعدها معقّد هرمون/مستقبل إلى النواة عبر معقّدات الثقوب النوويّة. يُفَعِّل الكورتيزول المستقبل بارتباطه إليه مما يجعله قادراً على الارتباط إلى تسلسلات خاصة على الدنا DNA منظمة للانتساخ، مما يحث انتساخ جينات هدفيّة محددّة تغيّر سلوك الخلية.

خاتمة

تعرّفنا في هذا الفصل على التأشير الخلوي كواحدة من أهم الحادثات البيولوجية التي تسمح للخلايا بالتواصل فيما بينها عن طريق طيف واسع من الجزيئات الإشارية خارج الخلوية التي ترسلها أو تحملها الخلايا المرسلة للإشارة والتي تتعرفها مستقبلات موجودة إما على سطوح الخلايا الهدفية أو في داخلها، حيث يؤدي هذا التعرف على تفعيل سبل إشارية متنوعة بتنوع الجزئيات الإشارية ومستقبلاتها تنتهي بتفعيل مجموعة من البروتينات (البروتينات المُستفعِلة) ذات الأثر المعدل لسلوك الخلايا مما يجعل الخلايا تستجيب بطرق عدة تتمثل بالبقيا أو النمو أوالتكاثر أو التمايز أو الاستموات.

الفصل الثاني عشر

التمايز والخلايا الجذعية والاستموات

DIFFERENTIATION, STEM CELLS & APOPTOSIS

المحتويات Contents

أولاً: مقدمة Introduction

تبدأ الكائنات الحية متعددة الخلايا حياتها من خلية واحدة هي البيضة المخصبة Fertilized Egg التي يحوي جينومها كل المعلومات Information اللازمة لتكوين متعضية تشبه الأبوين، وذلك بحادثة تعرف بالتنامي الجنيني Embryonic Development، يتبع هذه الحادثة حادثتا النمو والنضج الجنسي للوصول إلى متعضية بالغة Adult Organism.

يبدأ التنامي الجنيني بمرحلة التَقَسُّم، إذ يطرأ على البيضة المخصبة بُعيدَ الإخصاب عددٌ كبيرٌ من الانقسامات الخيطية المتتالية معطيةً مجموعة من الخلايا تسمى الخلايا الأصليةBlastomeres التي تشكل بنية جنينية تعرف بالأُصَيلة Blastula مؤلفة من وريقة خلوية هي الأديم الأصلي Blastoderm (طبقة خلوية واحدة أو من عدة طبقات بحسب الزمر الحوانية). عند وصول عدد خلايا الأصلية إلى عدد معين (يختلف باختلاف الزمر الحيوانية) تبدأ المرحلة الثانية المتمثلة بإعادة ترتيب الخلايا الأصلية في ثلاث وريقات خلوية وهي:

- الأديم الظاهر Ectoderm على تماس مع الوسط الخارجي.
- الأديم الباطن Endoderm إلى الداخل من الجنين.
- الأديم المتوسط Mesoderm يتوضع في الفراغ الواقع بين الوريقتين السابقتين.

يُعرَف الجنين المكون من ثلاث وريقات بالمعيدية Gastrula نتيجة تشكل المعي (بداءة أنبوب الهضم) كفراغ يحيط به الأديم الباطن.

حتى هذه المرحلة لا تبدي الخلايا الجنينية اختلافات شكلية واضحة فيما بينها إلا أن الاختلافات على المستوى الجزيئي تكون كبيرة، إذ تحدد هذه الاختلافات الجزيئية مصيرالخلايا Cell Fate المكونة لكل أديم.

ويبقى السؤال الرئيس كيف لخلية واحدة (البيضة المخصبة) أن تعطي جميع أنماط الخلايا المكونة لنسج متعضية كاملة؟ علماً أن عدد الأنماط الخلوية المختلفة في الثدييات يزيد على مئتي نمط متخصص في الشكل والوظيفة كالخلايا العضلية والخلايا العصبية والخلايا العظمية وغيرها.

يَكّمُن الجواب عن هذا السؤال في حادثة التمايز Differentiation، وهي الحادثة التي تتحول فيها خلية جنينية غير متخصصة (لا تقوم بأية وظيفة) إلى خلية تقوم بوظيفة واحدة محددة دون غيرها مع ما يرافق ذلك من تغير شكلي يضمن لها القيام بوظيفتها على أكمل وجه.

عادة ما يظن أن مصير خلية جنينية معينة يتعلق فقط بالأنماط الخلوية المختلفة التي يمكن أن تتمايز إليها، لكن يجب عدم إغفال أن هذا المصير قد يكون البقاء في حال غير متمايزة طيلة فترة حياة المتعضية مشكلةً نمطاً من أنماط الخلايا التي يمكنها تعوض الخلايا التالفة في نسج المتعضية، تعرف هذه الخلايا بالخلايا

الجذعية لدى البالغ Adult Stem cells، أو قد يكون مصيرها الموت، إذ يؤدي أحد أشهر أنماط الموت الخلوي المبرمج Programmed Cell Death والمعروف بالاستموات Apoptosis دوراً حاسماً في تشكل العديد من النسخ وفي المحافظة على حجم الأعضاء وحجم الجسم ككل.

سنعرض في هذا الفصل أسس التمايز الخلوي في مرحلة التنامي الجنيني، كما سنستعرض خصائص وأنواع واستعمالات الخلايا الجذعية، وأخيراً سنبحث في آلية الاستموات ودورها في تكون النسج في المرحلة الجنينية.

ثانياً: التمايز الخلوي Cellular Differentiation

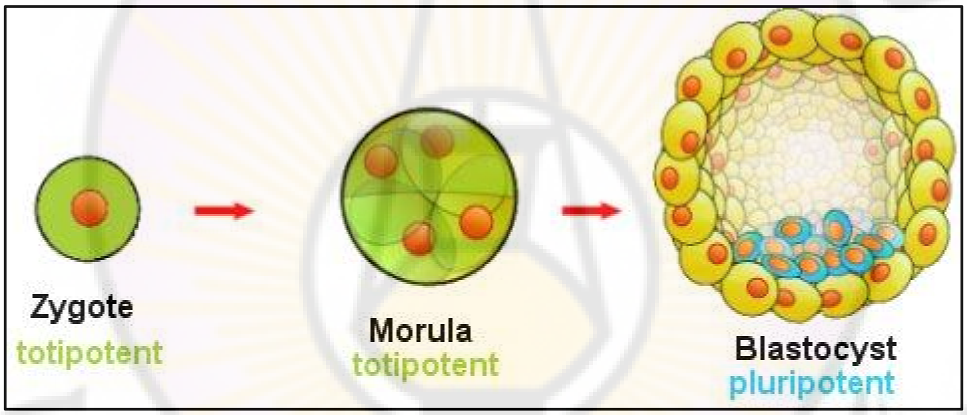
يُعرَّف التمايز الخلوي بأنه الآلية التي تغير فيها الخلية حالتها، من حال قليلة التخصص (أو غير متخصصة) إلى حال أكثر تخصصاً، ففي المرحلة الجنينية يعطي التمايز الأنماط الخلوية المختلفة المشكّلة لنسج المتعضية، وفي المرحلة البالغة يستمر تمايز للخلايا الجذعية Stem Cells في كل مرة تقوم فيها هذه الخلايا بتعويض الأنسجة التالفة. يغيّر التمايز بشكل كبير حجم وشكل والفعالية الاستقلابية للخلية، ومن ثَمَّ قدراتها على الاستجابة إلى الإشارات الخلوية، وترتبط هذه التغيرات بتغيرات في أنماط التعبير الجيني Gene Expression Patterns لمجموعة من الجينات تضبطها آليات بعد جينية Epigenetic Mechanisms، وينتج عن هذه التغيرات اصطناع بروتينات نوعية خاصة بالنمط الخلوي.

I.II. قدرة الخلايا الجنينية The Potency of The Embryonic Cells

تشكل أجنة الثدييات في أول مراحل تقسمها مجموعة من الخلايا تتصف بكونها كلية القدرات Totipotent؛ لأن كل خلية منها لها نفس القدرة على إعطاء متعضية كاملة بشكل مماثل للبيضة المخصبة. فمثلاً إذا فصلت خلايا جنين فأر بمرحلة الخلايا الثماني (جنين يحوي ثماني خلايا) تجريبياً واغترُسِت بشكل منفصل في أمهات مهيأة للحمل، فستستطيع كلٌّ منها أن تتنامى إلى فرد كامل يُولَد وينمو ويعيش حياة طبيعية. تُظهر هذه التجربة قدرة الخلايا الثماني على تشكيل متعضية كاملة بكل أنسجتها، لذلك تعرف هذه الخلايا بكلية القدرة، إذا ما أعيدت هذه التجربة في مرحلة الست عشرة خلية فلن يتم الحصول على النتيجة نفسها، إذ تخفق هذه الخلايا في تأمين تنامي فردٍ كاملٍ، فهي لم تعد كلية القدرة.
في الواقع، يحدث تغيرٌ مهمٌ في قدرات خلايا جنين الفأر بين مرحلة 8 ومرحلة 16 خلية، إذ يوجه تمايز الخلايا التي يَصدف وجودها إلى الخارج من الكتلة الخلوية لتشكيل ما يعرف **بالأرومة المغذية**

Trophoblastالتـي تصـبح جـزءاً مـن المشـيمة Placenta فيمـا بعـد، بينمـا تعطـي الخلايـا الموجـودة نحـو الـداخل التـي تُعـرَف الآن بكتلـة الخلايـا الداخليـة Inner Cell Mass واختصـاراً (ICM) خلايـا الجنـين المتنامي. عندما تُشَكِّل الخلايا الخارجية الأرومة المغذية لا تعود تستطيع أن تعطي أيَّ نمط خلوي آخر، كما لا يمكن لها أن تعود إلى الحال كلية القدرات في الظروف الطبيعية. وبشكل مماثل لا تستطيع كتلة الخلايا الداخلية أن تولد خلايا الأرومة المغذية في الجنين الطبيعي، لذلك يشار إلى هذه الخلايا على أنها كثيرة القدرات Pluripotent أي قادرة على إعطاء الكثير من الأنماط الخلوية وليس جميعها.

تعد هذه الحادثة أول حادثات "التمايز" أثناء التنامي الجنيني، وتتخصص فيها مجموعتان من الخلايا، الأولى خلايا الأرومة المغذية التي ستسهم في تشكيل الأغشية الملحقة بالجنين (المشيمة) والثانية خلايا الكتلة الداخلية التي ستعطي كلّ خلايا الجنين (الشكل 12-1).

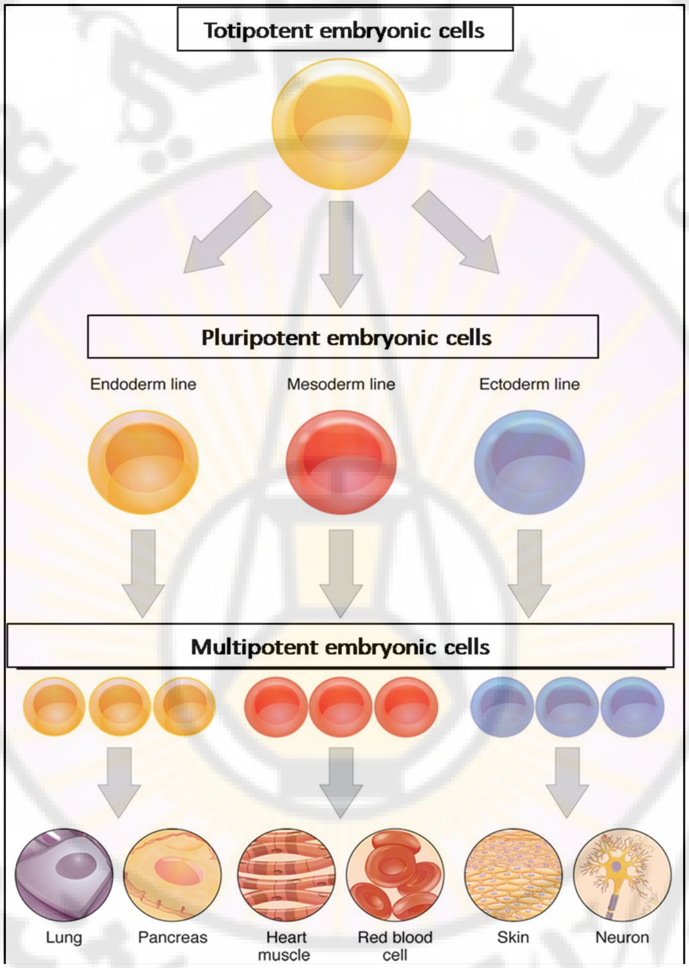


الشكل 12-1. تمثيل لمراحل التنامي المبكرة لجنين الثدييات ولقدرات خلاياها.
تنتج عن مراحل التَقَسُّم الأولى للبيضة المخصبة كلية القدرات Totipotent الثُوَيتة Morula التي تتكون من عدد قليل من الخلايا الأصلية المتماثلة فيما بينها وتكون كلية القدرات أيضاً (أقله حتى مرحلة الخلايا الثماني في جنين الفأر). تتنامى الثُوَيتة لتعطي الأصيلة المعروفة في الثدييات بالكيسة الأُريمية Blastocyst التي تكون فيها كتلة الخلايا الداخلية كثيرة القدرات Pluripotent ومحاطة بخلايا الأرومة المغذية.

بعد مرحلة المُعيدية وتوزع الخلايا الجنينية المتماثلة في المظهر الخارجي على الأدمات الثلاث تتقيد قدرات الخلايا أكثر بحيث تكون خلايا الأديم الظاهر قادرة على إعطاء خلايا البشرة الجلدية epidermis وخلايا الظهارة العصبية neuroepithelium المكونة للجهاز العصبي المركزي وخلايا العرف العصبي neural crest المكونة لأنماط خلوية عديدة مثل الخلايا الصباغية وغيرها، بينما الأديم المتوسط سيكون قادراً على إعطاء العضلات الهيكلية وجهاز الدوران وجهاز الإطراح بشكل رئيس، وأخيراً الأديم الباطن سيُكَون جهاز

الهضم بكلّ ملحقاته وجهاز التنفس، لذلك تتصف الخلايا المكونة للأدمات بكونها عديدة القدرات Multipotent أي قادرة على إعطاء أنواعٍ عديدةٍ من الخلايا (الشكل 12-2).

وفي مرحلة المعيدية تحدث المرحلة الثانية من تقرير المصير والتمايز الخلوي باتجاه أنماط خلوية أكثر تخصصاً.



الشكل 12-2. تمثيل لقدرات الخلايا الجنينية لدى الثدييات.

تكون الخلايا أولاً كلية القدرات (البيضة المخصبة وأولى الخلايا الأصلية، التي يختلف عددها باختلاف الزمر الحيوانية)، وتقل قدراتها تدريجياً مع استمرار التنامي الجنيني لتصبح كثيرة القدرات (كتلة الخلايا الداخلية)، ومن ثم عديدة القدرات (خلايا الأدمات) التي يمكن أن تولد الأنماط المختلفة من الخلايا المتمايزة.

ومع استمرار التنامي الجنيني تتقيد قدرات الخلية أكثر فأكثر، لتصبح قليلة القدرات Oligopotent (أي خلايا قادرة على إعطاء عدد قليل من الأنماط الخلوية كما هي حال خلايا الظهارة العصبية التي تعطي الأنماط المختلفة من الخلايا العصبية Neurons والدبقية Glial Cells المكونة للجهاز العصبي المركزي)، وفي

النهاية تصبح هذه الخلايا وحيدة القدراتMonopotant عندما تفقد جميع قدراتها إلا على إعطاء نمط خلوي واحد، كما هي حال الخلية المولدة للخلايا العصبية فقط.

بالنتيجة، يُلحظ أثناء التنامي الجنيني تقيد تدريجي لقدرات الخلايا الجنينية الناتجة عن تَقَسُّم البيضة المخصبة مترافق بالتزام Commitment الخلايا سلسلة من مسارات تمايزية متتابعة باتجاه إعطاء نمط خلوي محدد. وعندما تلتزم خلية جنينية مساراً تمايزياً يصبح مصيرها محدداً بإعطاء نمط خلوي معين ولا تعود قادرة على إعطاء الأنماط الخلوية الأخرى في الحال الطبيعية، فمثلاً يصبح مصير خلايا الكتلة الداخلية للكيسة الأُريمية محدداً بإعطاء كلّ أنماط الخلايا الجنينية عدا خلايا الأرومة المغذية، ويصبح مصير خلايا الأديم الظاهر محدداً بإعطاء كلٍّ من خلايا البشرة الجلدية وخلايا الظهارة العصبية وخلايا العرف العصبي دون الأنماط الخلوية الأخرى، ويصبح مصير خلايا الظهارة العصبية محدداً بتوليد الخلايا العصبية والخلايا الدبقية.

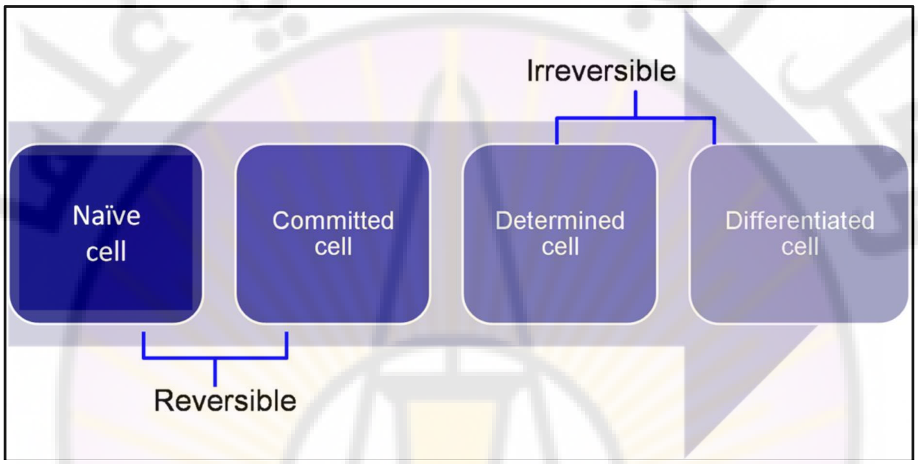
II.II. تحديد المصير الخلوي Cell Fate Determination

نستطيع كشف المصير المقدر لخلية جنينية من خلال تتبعها Tracing بعد تلوينها باستخدام ملونات حيوية، إذ يمكن بهذه الطريقة متابعة الخلية وكل ذريتها (الخلايا الناتجة عن انقسامها) أثناء التنامي الجنيني وتحديد المصير الخلوي الذي ستؤول إليه. فمثلاً يمكن أن يكون مصير الخلية إما تشكيل جزءٍ من عضو كأن تصبح خلية عصبية أو عضلية، وإما إعطاء ذرية من الخلايا منتشرة في أنحاء الجسم وإما الموت. ومع ذلك لا يقدم معرفة المصير الخلوي Cell Fate بهذه الطريقة أي معلومة عن الخصائص داخلية المنشأ للخلية Intrinsic Characteristics.

يمكن لخلية ما مقدر لها أن تصبح خلية عصبية، أن تكون متخصصة مسبقاً، أي أن تملك خصائص داخلية تؤمن لها الوصول إلى هذا المصير مهما كانت شروط البيئة المحيطة بها، في هذه الحال يقال: إنَّ مصير الخلية مُحَدد، وإنَّ الخلية مُحَدَدة Determined، وعلى النقيض تماماً يمكن لخلية أن تكون مماثلة على المستوى الشكلي والجزيئي لخلايا أخرى، ويكون الاختلاف الوحيد بينها هو الموقع Position مما يعرضها لتأثيرات بيئية مختلفة تتحكم بمصيرها، فعندما تستطيع ظروف البيئة المحيطة بخلية أن تغير مصيرها تكون الخلية غير مُحَددة Undetermined.

يوجد بين هاتين الحالتين؛ حال خلية محددة (المصير) بشكل كامل وحال خلية غير محددة نهائياً طيفٌ واسعٌ من الحالات الثانوية. قبل أن تبدأ خلية جنينية رحلة التمايز تكون خلية ساذجة Naïve Cell (لمّا تتمايز) يمكن أن تعطي أيَّ نمط خلوي، وذلك تبعاً لظروف الوسط المحيط وللمعلومات الذاتية المنشأ Intrinsic Information التي تملكها، ثُمَّ تلتزم الخلية مساراً تمايزياً معيناً لإعطاء نمط خلوي معين دون أن يظهر

عليها أي تغيرات شكلية. ويقال عن الخلية في هذه الحال: إنَّها ملتزمة Committed، ومع ذلك تظل قادرة على تحديد المسار التمايزي لتتحول إلى مصير آخر إذا ما تعرضت إلى ظروف بيئية قسرية بما فيه الكفاية، وإذا لم تتعرض لما يغيّر مصيرها فهي تستمر في المسار التمايزي وتصبح محددة Determined، عندها لا تعود شروط الوسط حولها قادرة على تغير مصيرها. وفي هذه المرحلة النهائية تصبح الخلية مهيأة للقيام بوظيفة ما، ويبدأ شكلها بالتغير بما يلائِمُ هذه الوظيفة، ويمكن أن نقول عنها: إنَّها متمايزة Differentiated وظيفياً وشكلياً (الشكل 12-3).



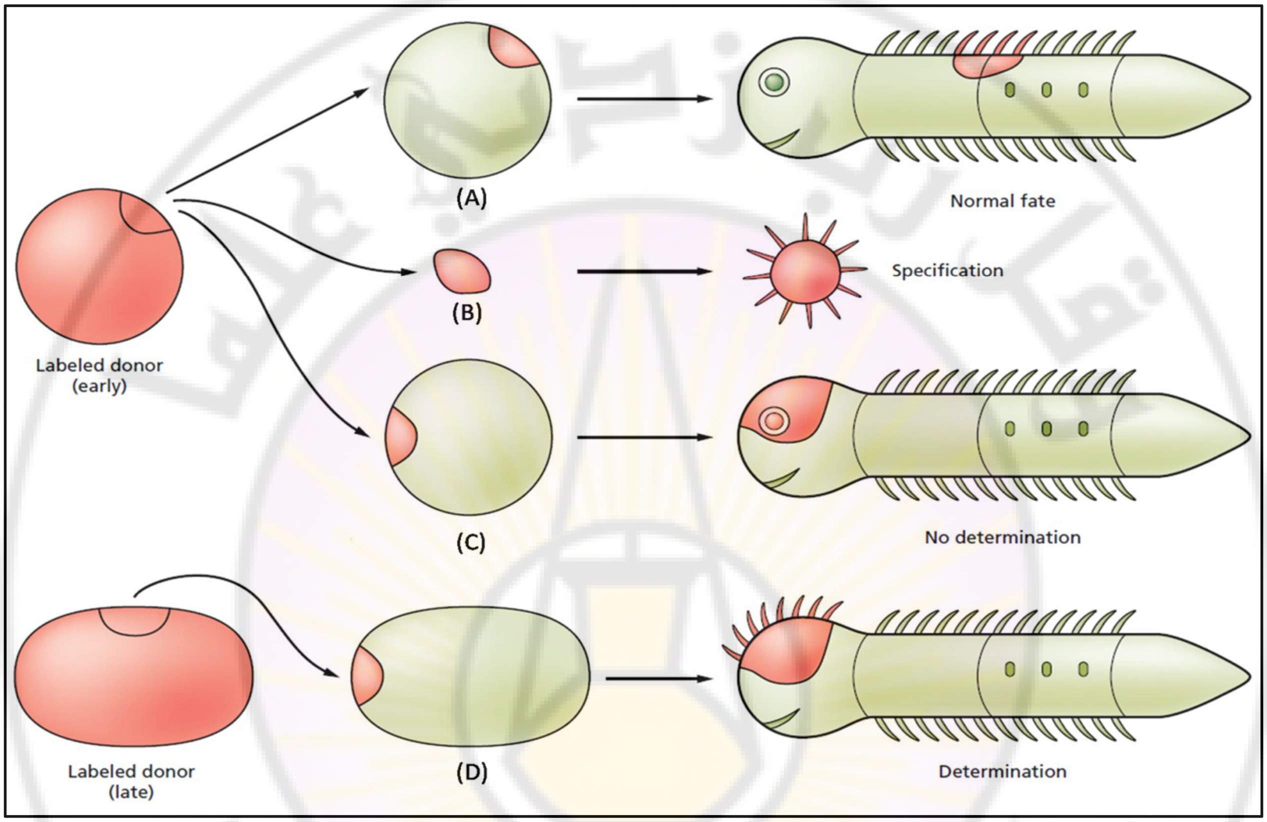
الشكل 12-3. مخطط ترسيمي للمسار التمايزي للخلايا الجنينية.
تلتزم خلية ساذجة Naïve Cell مساراً تمايزياً معيناً، فتصبح خلية ملتزمة CellCommitted، ومع ذلك يبقى مصيرها قابلاً للتغير بحسب شروط الوسط إلى أن تصبح الخلية محددة Determined عندها لا تستطيع تغير مصيرها مهما اختلف شروط البيئة حولها، ومن بعدها تتمايز الخلية شكلياً ووظيفياً.

يمكن تحديد الحال التمايزية للخلية تجريبياً بعزلها عن الجنين واستنباتها في بيئات مختلفة.

يمكن لخلية ملتزمةٍ مساراً تمايزياً معيناً وغير محددة بعد إذا ما عُزلت من الجنين ونُقلت إلى بيئة محايدة (وسط استنبات) أن تتابع مسارها للوصول إلى مصيرها المحدد بشكل ذاتي Autonomously، بينما عند نقل هذه الخلية إلى بيئة غير محايدة (غرسها ضمن الجنين في مكان مختلف)، تُعاد برمجتها من جديد ويتغير مصيرها مما يجعلها تلتزم مصيراً جديداً هو مصير الخلايا في البيئة الجديدة، في المقابل فإن الخلية المحددة ستتمايز إلى المصير المحدد حتى ولو عزلت واستنبتت في غير بيئتها، مما يعني أنها أصبحت غير قابلة لإعادة البرمجة، وأن مصيرها أصبح غير قابل للتغير (الشكل 12-4).

وقد بينت نتائج هذا النمط من التجارب أنه يمكن لخلية أن تكون محددة المصير حتى قبل أن تُظهر أيَّ سمة خارجية لتمايزها، أي بالرغم من عدم إظهارها أي تغيرات شكلية أو كيميائية حيوية (وظيفية)، لكن يمكن

كشف التزام خلية ما مساراً تمايزياً معيناً على المستوى الجزيئي، وذلك بكشف قدرتها على التعبير عن مجموعة من البروتينات النوعية، الخاصة بالمسار التمايزي الذي التزمته، وهذه البروتينات غالباً ما تكون منظمة لانتساخ الجينات أي من نمط عوامل الانتساخTranscription factors وهذا ما سنناقشه لاحقاً.

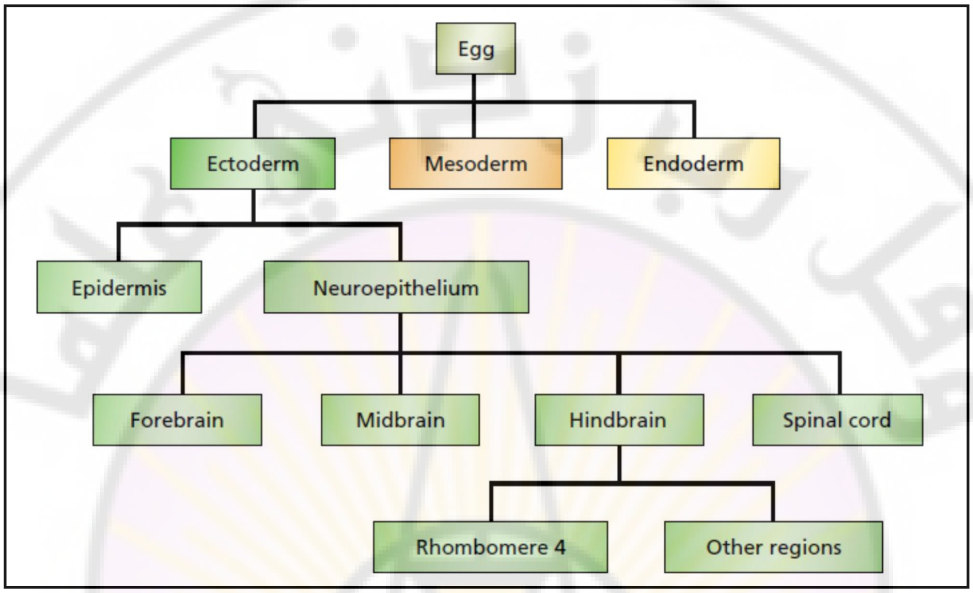


الشكل 12–4. تمثيل لاختبارات المصير.

اغتراس كتلة من الخلايا مأخوذة من جنين معطٍ Donor في جنين آخر يكشف مراحل التزامها مسارها التمايزي. الجنين المعطي ملون باللون الأحمر وكتلة الخلايا الافتراضية المدروسة تسهم في تشكيل أشواك الجزء الظهري المشوك للحيوان. إذا عزلت كتلة الخلايا هذه من جنين في مرحلة مبكرة من التنامي واغتُرِسَت في مكان مماثل ضمن جنين آخر (شروط البيئة الأصلية نفسها) (A) أو استنبتت في وسط خاص (شروط محايدة) (B)وتابعت تمايزها لتعطي أشواكاً ظهرية، ففي هذه الحال تكون الخلايا ملتزمة المسار التمايزي، وإذا اغترست في منطقة أخرى (الرأس مثلاً) (C) وتمايزت بحسب مكانها الجديد فيقال عن هذه الخلايا: إنَّها غير محددة. في المقابل عند اغتراس كتلة الخلايا نفسها في مكان غير مكانها الأصلي، وتمايزت بحسب مكانها الأصلي (أشواك ظهرية) يقال عنها: إنَّها أصبحت محددة وهذا يمكن أن يحدث عند أخذها من مرحلة جنينية متقدمة (D).

تواجه الخلية الجنينية في كل مرحلة من مراحل تناميها مجموعة محددة من الخيارات بحسب المرحلة الجنينية التي وصلت إليها، ويمكن القول: إنَّ الخلية تسافر على طول مسار تنامٍ يتشعب بشكل متكرر، وعلى الخلية

فـي كـل مفتـرق (كـل تفـرع) أن تأخـذ القـرار المناسـب فـي اختيـار المسـار المناسـب، ويحـدد تتـابع الخيـارات مصيرها النهائي، بهذه الطريقة تنتج مصفوفة معقّدة Complicated Array من الأنماط الخلوية المختلفة (الشكل 12–5).



الشكل 12–5. مخطط ترسيمي للخيارات التي يمكن أن تواجهها الخلية الجنينية بحسب المرحلة الجنينية.
لاحظ تشعب المسار التمايزي بشكل متكرر، مما يجبر الخلية اتخاذ القرار المناسب عند كل مفترق للوصول إلى المصير النهائي المحدد لها. فلتصبح خلية ما إحدى خلايا البطين الرابع Rhombomere 4 في الدماغ عليها أن تختار في البداية أن تكون إحدى خلايا الأديم الظاهر Ectoderm، ومن ثم إحدى خلايا الظهارة العصبية Neuroepithelium، ومن ثم إحدى خلايا الدماغ الخلفي Hindbrain.

III.II. الأساس الجزيئي للتمايز Molecular Base of Differentiation

يضـبط الجينـوم Genome التنظيم الـدقيق لحادثـة التمـايز والمعضـلة التـي واجهـت علمـاء الأحيـاء هـي فـهم كيف يستطيع الجينوم القيام بهذا العمل، فالاختلاف مثلاً بين الخلية العصبية وكرية الدم البيضاء كبير لدرجة مـن غيـر الممكـن التخيـل أن الخليتيـن تحويـان نفـس الجينـوم (نفـس الجينـات)، هـذا مـا جعـل العلمـاء قـديماً يعتقدون أنه يتم فقدان مجموعات من الجينات بشكل انتقائي عندما تتمايز الخلية. حالياً نحن نعلم أن كل الأنماط الخلوية المكونة لجسم متعضية ما تحوي الجينوم نفسه (ما عدا بعض الاستثناءات كالكريات البيض اللمفاويـة) والاخـتلاف فيمـا بينهـا لا يعـود لامتلاكهـا معلومـات جينيـة مختلفـة بـل لأنهـا تُعَبِّر عـن مجموعـات مختلفة من الجينات، وعليه فالتمايز الخلوي يُنجز بوساطة تغير في التعبير الجيني.

يقوم كل نمط من الأنماط الخلوية المختلفة بوظيفة متخصصة بالاعتماد على الجينات التي تعمل فقط في هذا النمط الخلوي، فالخلايا بيتا في البنكرياس تصنع هرمون الأنسولين، بينما تصنع الخلايا ألفا هرمون غلوكاغون Glucagon، واللمفاويات البائية هي الخلايا الوحيدة في الجسم المفرزة للأضداد، بينما كريات الدم الحمر هي الخلايا الوحيدة المصنعة لبروتين الهيموغلوبين Hemoglobin الناقل للأوكسجين. يعتمد الاختلاف بين هذه الخلايا على الضبط الدقيق للتعبير الجيني، إذ يَستعمل كل نمط خلوي بعض الجينات من مجموعة كاملة متاحة.

تعود قدرة الخلية على تفعيل أو تثبيط جين أو مجموعة من الجينات على احتوائها على منظم انتساخ مناسب يستطيع الارتباط بالوحدة المنظمة للانتساخ في الجين، ومن ثَّم تفعيل أو تثبيط انتساخها. يبدأ التعبير عن منظمات الانتساخ المناسبة في مراحل مبكرة من التمايز عندما تبدأ الخلية بالتزام مسارات تمايزية متتالية، ويمكن كشف التزام خلية ما مساراً تمايزياً معيناً من خلال كشف تعبيرها عن مجموعة من منظمات الانتساخ.

كيف لخليتين لهما الجينوم نفسه أن تصبحا مختلفتين؟

عندما تنقسم الخلية انقساماً خيطياً فإن كلتا الخليتين البنتين الناتجتين ستتلقيان النسخة نفسها من جينوم الخلية الأم، وبالرغم من ذلك غالباً ما يكون للخلايا البنات مصائر مختلفة، مما يعني أن ذرية كل منها ستكتسب خصائص وسمات مختلفة عن ذرية الأخرى.

سنعرض فيما يلي مجموعة من الآليات التي يمكن أن تجعل الخلايا البنات الناتجة عن الانقسام الخيطي مختلفة في محتواها من منظمات الانتساخ وبالتالي مختلفة بنمط تعبيرها الجيني.

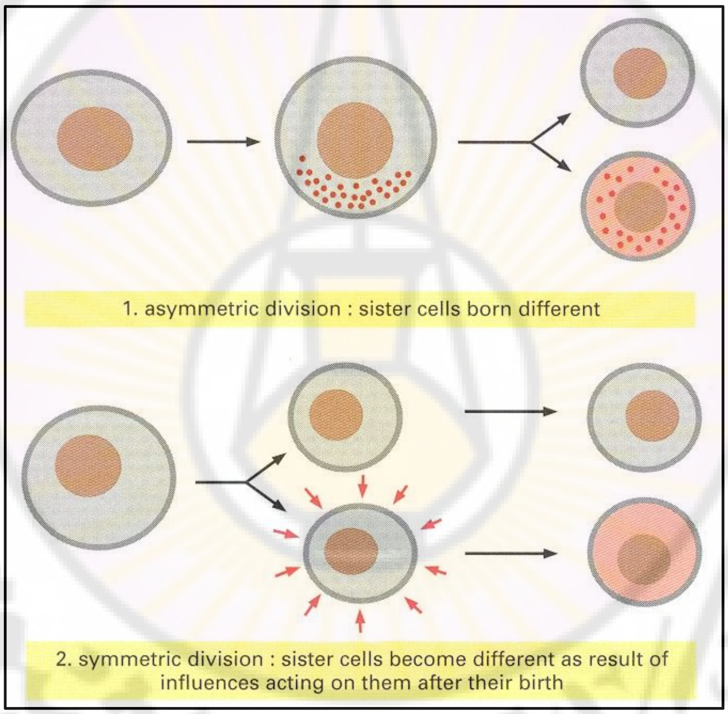
1. دور المحددات السيتوبلازمية Cytoplasmic Determinants

المحددات السيتوبلازمية هي مجموعة الجزيئات الكِبَرِيَّة المتوضعة في أماكن محددة داخل البيضة المخصبة أو داخل الخلايا الأصلية مرتبطةً إلى ألياف الهيكل الخلوي Cytoskeleton، وتضمن للخلايا التي ترثها أثناء مرحلة التَقَسُّم التزام مسار تمايزي معين، وهذه الجزيئات هي في أغلب الأحيان منظمات الانتساخ أو جزيئات منmRNAs مرمزة لمنظمات الانتساخ.

يؤمن الانقسام الخلوي غير المتناظر Asymmetricalالتوزع غير المتكافئ للمحددات السيتوبلازمية بين الخليتين البنتين، مما يَنْتج عنه خليتان بنتان مختلفتان على المستوى الجزيئي، ستتبع كلٌّ منها مساراً تمايزياً معيناً نظراً لقدرة المحددات السيتوبلازمية (منظمات الانتساخ) على تغير نمط التعبير الجيني gene Expression Pattern للخلايا البنات التي تتلقاها. تسهم آلية مماثلة تتضمن محددات سيتوبلازمية وانقسامات خلوية غير متناظرة في المراحل الأخيرة من تمايز الخلايا العصبية في الجهاز العصبي للفقاريات وفي قدرة الخلية الجذعية على تجديد نفسها وإعطاء خلايا طليعة في الوقت نفسه (الشكل 12–6).

2. دور التحريض Induction

يمكن لمصير خلية معينة أن يُضبَط بوساطة إشارات آتية من البيئة المحيطة، أي من الخلايا المجاورة، تعرف بالإشارات المحرضة Inductive Signals. والتحريض هو الحادثة التي يتغير فيها مسار تنامي خلية معينة أو مجموعة من الخلايا تحت تأثير عامل منتج من قبل مجموعة أخرى من الخلايا المجاورة، يعرف بالعامل المُحَرِّض Inducing Factor، وهو في معظم الأحيان عبارة عن بروتين مُفرَّز. تعرف قدرة الخلية على الاستجابة لإشارة محرِّضة بالكفاءة Competence، وهي تعود إلى وجود مستقبلات نوعية Specific Receptors على سطح الخلية وسبيل نقل إشارة فاعل (الشكل 12–6).



الشكل 12–6. تمثيل لآليات الحصول على خليتين بنتين مختلفتين بدءاً من خلية واحدة.

1. يولد الانقسام اللا متناظر خلايا بنات مختلفة بتوزيعه بشكل غير متكافئ لمحددات سيتوبلازمية في معظمها منظمات انتساخ. 2. يمكن للانقسام أن يكون متناظراً مولداً لخليتين بنتين متماثلتين، تصبح بعدها هاتان الخليتان مختلفتين نظراً لمؤثرات من الوسط المحيط التي تحرض تفعيل منظمات انتساخ بشكل انتقائي.

في الواقع، معظم حادثات التحريض المعروفة أثناء التنامي الحيواني تحكمها مجموعة صغيرة من عائلات من البروتينات الإشارية المحفوظة بشكل كبير أثناء التطور وتستخدم بشكل متكرر ضمن أطرٍ مختلفةٍ (الجدول 12–1).

الجدول 12-1. العائلات البروتينية الإشارية ذات الأدوار الرئيسة في حادثات التحريض.

سبيل الاشارة	عائلة المستقبل	عائلة الربيطة
السبيل المفعل بمستقبل كينازالتيروزين (RTK)	• مستقبل الـEGF • مستقبل الـFGF • مستقبل الـEph	• EGF • FGF • ephrins
سبيل فوق عائلةTGFβ "السبيل SMAD"	• مستقبل الـTGFβ • مستقبل الـBMP	• TGFβ • BMP (Dpp) • Nodal
السبيل Wnt	• Frizzled	• Wnt (Wingless)
السبيل Hedgehog	• Patched	• Hedgehog

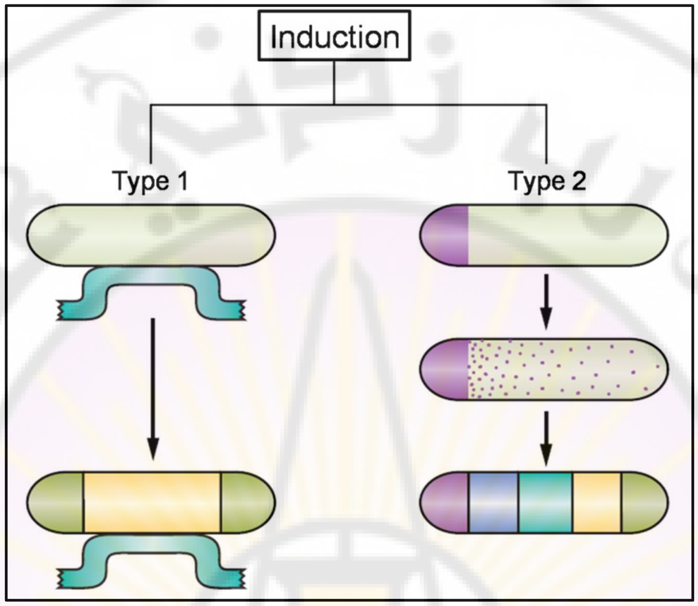
يعدّ تغير انتساخ الجينات النتيجة النهائية لأغلب حادثات التحريض، فبعض الجينات تفعل وبعضها الآخر يثبط بحسب الإشارات المختلفة التي تتلقاها الخلية والتي تفعل أو تثبط مجموعة من منظمات الانتساخ. يعتمد أثر تفعيل عامل انتساخ على وجود عوامل أخرى في الخلية في الوقت نفسه. وبالنتيجة تستجيب الأنماط المختلفة للخلايا بأشكالٍ مختلفة على الإشارة نفسها (البروتين الإشاري)، إذ تعتمد هذه الاستجابة على محتوى الخلايا من بروتيناتٍ منظمة أخرى تسبق وصول الإشارة، وهذا يعكس ذاكرة الخلية للإشارات السابقة (سيتم مناقشة هذه الفكرة بإسهاب في فقرة تالية).

يوجد نمطان من التحريض:

في النمط الأول: العامل المحرض عبارة عن بروتين مُفرَز ضمن الوسط خارج الخلوي بتركيز واحد من قبل طبقة خلوية ملامسة لطبقة الخلوية المُحَرَضَة وتستجيب له الخلايا بصورة واحدة موجهةً تمايزها باتجاه نمط خلوي معين. من أشهر الأمثلة المدروسة على هذا النمط من التحريض هو تحريض تشكل الأديم المتوسط نتيجة عامل مُفرَّز من قبل الأديم الباطن في جنين الضفدع.

في النمط الثاني: العامل المحرض عبارة عن بروتين مُفرَز من مجموعة من الخلايا تعرف بالمصدر Source، وتتوضع في أغلب الأحيان على حدود القَطَّاع الخلوي المُحَرَض، إذ ينتشر هذا البروتين بشكل مدروج تركيز Concentration Gradient بدءاً من المصدر، ومن ثَمَّ الخلايا الموجودة في القطاع الخلوي المحرض ستتلقى تراكيز مختلفة من العامل المُحَرض بحسب بعدها عن المصدر، وستستجيب كل مجموعة منها بشكل مختلف عن المجموعات الأخرى بحسب التركيز الذي تتلقاه موجّهة تمايزها باتجاه مسارات عديدة. فمثلاً يمكن لتركيزٍ عالٍ من العامل المحرض أن يوجه تمايز الخلايا الهدف نحو مسار معين بينما تركيز

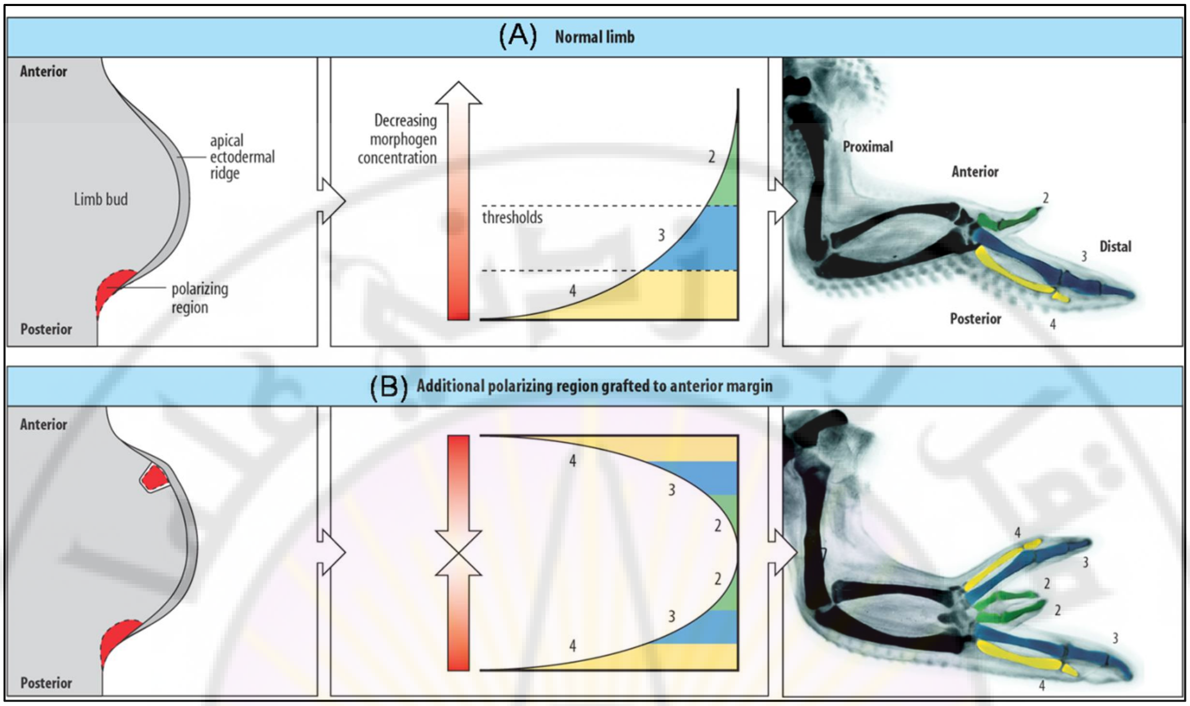
أدنى بقليل يوجّه النمط الخلوي نفسه نحو مسارٍ آخر وتركيزٍ منخفضٍ أكثر قد يوجه التمايز نحو مسارٍ ثالث، يعرف العامل المُحَرِّض في هذه الحال بمكون الشكل Morphogen(الشكل 12−7).



الشكل 12−7. تمثيل لنمطي التحريض.

النمط الأول Type1: تستجيب خلايا النسيج المُحَرِّض الملاصق تماماً لمركز الإشارة بعتبة استجابة واحدة على العامل المحرض تتمثل بتوجيه تمايزها باتجاه نمط خلوي واحد. النمط الثاني Type2: تحرِّض تراكيز مختلفة من مكون شكل (النقاط البنفسجية) يفرز من مصدر (اللون البنفسجي) تمايز عدة أنماط خلوية (الأحياز بالألوان المختلفة).

تقدم أطراف الفقاريات مثالاً واضحاً عن الدور الذي تؤدِّيه مكونات الشكل حيث تفرز مجموعة خاصة من الخلايا (مصدر الإشارة) موجودة في احدى جهات برعم طرف جنين الفقاريات البروتين الإشاري "سونيك هيدجوك" Sonic hedgehog protein الذي ينتشر بشكل مدروج تركيز يضبط تمايز الخلايا على طول المحور العرضي الكف من الإبهام إلى الخنصر. إذا تم اغتراس مجموعة أخرى من الخلايا المفرِزة لمكون الشكل هذا في الجهة المعاكسة من برعم الطرف نحصل على تضاعف كصورة مرآة لترتيب الأصابع (الشكل 12−8).



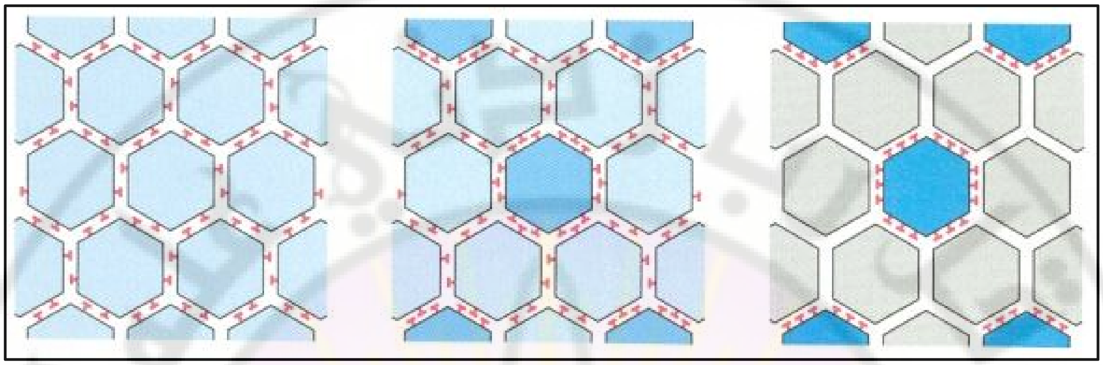
الشكل 12-8. تمثيل لدور البروتين Sonic hedgehog في تنامي الطرف الأمام لجنين الدجاج.

(A) يُعبَّر عن الجين Sonic hedgehog على الحافة الطرفية الخلفية Posterior لبرعم الطرف Limb Bud الأمامي (برعم الجناح). يتم انتشار البروتين Sonic hedgehog اعتباراً من المصدر (اللون الأحمر) بشكل مدروج تركيز وتتمايز الأصابع كلٌّ في مكانه بحسب التركيز الذي تتلقاه الخلايا المولدة لكل إصبع، فالإصبع رقم 4 يتلقى أعلى تركيز من البروتين Sonic hedgehog لقربه من المصدر والإصبع رقم 2 أدنى تركيز (لاحظ الخط البياني الممثل لمدروج التركيز في منتصف الرسم). (B) يؤدي اغتراس طعم من الخلايا المفرِّزة للبروتين Sonic hedgehog على الحافة الطرفية الأمامية Anterior لبرعم الجناح على الجهة المقابلة للمصدر الطبيعي للبروتين إلى مضاعفة تنظيم الجناح بشكل صورة مرآة. إذ يعتقد أن تنظيم أنماط الأصابع المتنامية مضبوط بالتركيز الموضعي للبروتين Sonic hedgehog.

3. دور التثبيط الجانبي Lateral inhibition

يعد التثبيط الجانبي أحد أنماط التواصل الخلوي Cell Communication قصير المدى الذي يحدث عبر اتصالات بين الخلايا المتجاورة Neighboring Cells، إذ تقوم خلايا متجاورة ومتماثلة بتبادل الإشارات فيما بينها مما يؤدي إلى تغايرها أي تمايزها بعضها عن بعض كما هي الحال عند حدوث تنافس بين التوائم الحقيقية. في الواقع ما يحدث هو أشبه بنوعٍ من المبارزة تتنافس فيها مجموعة من الخلايا على مصير معين، وفي نهاية المنافسة تخرج خلية، أو مجموعة محددة من الخلايا، منتصرةً ليس فقط لأنها تخصصت بشكل معين "فازت بهذا المصير"، بل أيضاً لأنها فرضت على جاراتها "المهزومة" إشارة مثبطة تمنعها من اختيار نفس المصير. تقوم هذه الآلية غالباً على تبادل إشارات على المستوى التماس بين الخلايا عبر السبيل

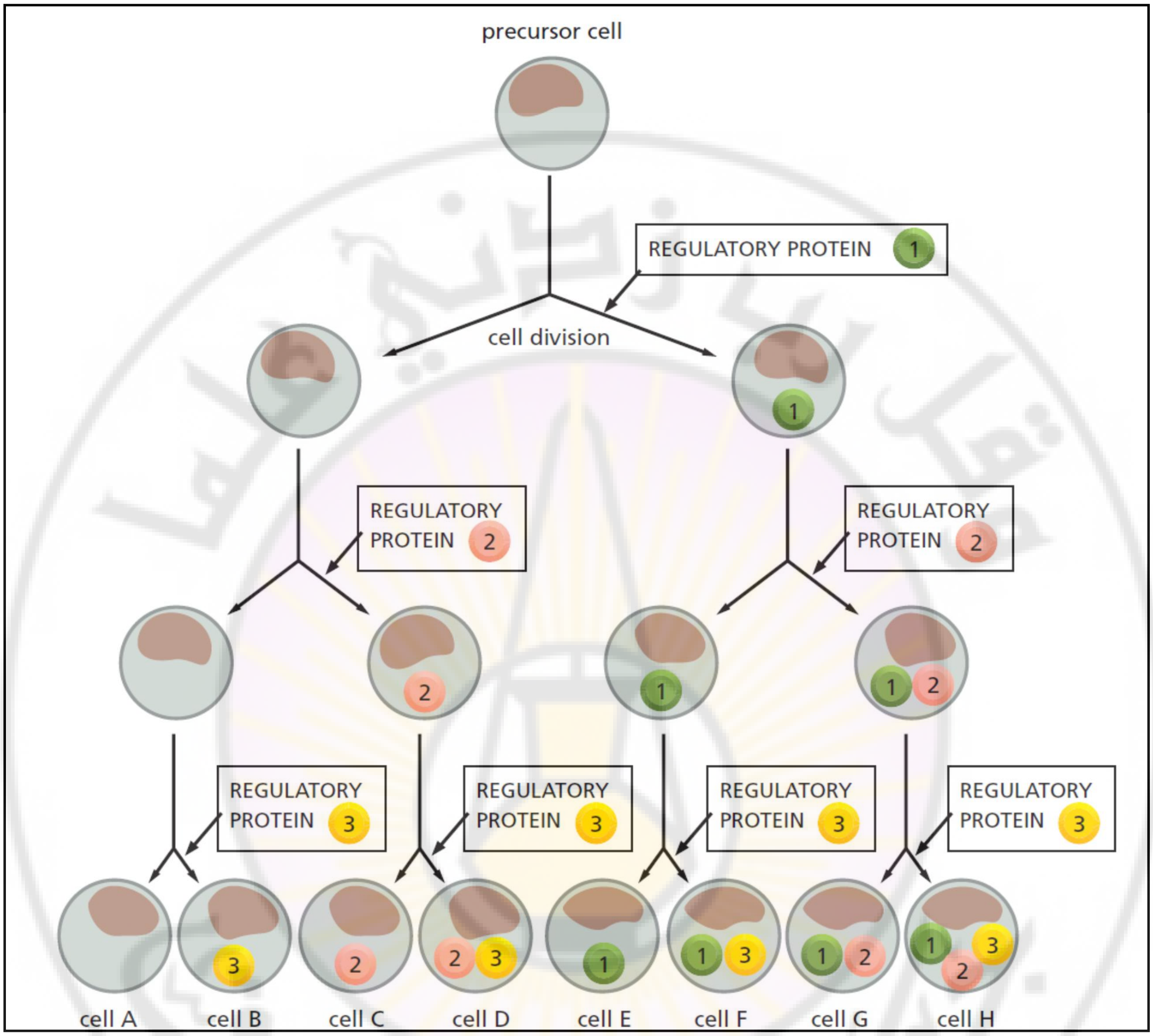
المعروف بنوتش/ديلتا Notch/Delta، من أشهر أمثلة التمايز باستعمال هذا السبيل التشكل العصبي في المراحل المبكرة من التنامي الجنيني (الشكل 12–9).



الشكل 12–9. تمثيل لآلية التثبيط الجانبي.
تتنافس الخلايا المتجاورة لاعتماد مصير أولي بتقديمها لإشارات مثبطة للخلايا الأخرى. تكون كل الخلايا متماثلة في البداية (المربع الأيسر) تفوز إحدى الخلايا بالمنافسة (الأزرق القاتم)، فتقوم بتقديم إشارات مثبطة أكثر قوة (المزيد من الإشارات الحمر المثبطة) لجيرانها مانعةً إياها من إرسال إشارات تثبيط ومن التزام نفس المصير.

الضبط التوالفي Combinatorial Control

تُعدُّ قدرة الخلية على "تشغيل" أو "إيقاف تشغيل" العديد من الجينات باستعمال بروتين واحد (منظم انتساخ واحد) واحدة من الطرق التي تتمايز فيها الخلايا إلى أنماط خلوية مختلفة أثناء التنامي الجنين. يقدم التمايز العضلي مثالاً واضحاً على قدرة منظم انتساخ واحد على تنظيم التمايز. تُعدُّ الخلايا العضلية الهيكلية (العضلات المخططة) خلايا ضخمة جداً تنشأ من دمج العديد من الخلايا المولدة للعضلات التي تعرف بالأرومات العضلية Myoblasts. تتميز الخلايا العضلية الناضجة من الخلايا الأخرى بإنتاجها لعدد كبير من البروتينات المميزة كالأكتين Actin والميوزين Myosin، تفعّل الجينات المرمزة للبروتينات العضلية النوعية عندما تبدأ الأرومات العضلية بالاندماج لتشكيل الليف العضلي المخطط. بينت دراسات الاستنبات الخلوي في الزجاج *in vitro* وجود منظمات انتساخ رئيسة يعبر عنها فقط في الخلايا التي تلتزم مسار التمايز العضلي، إذا تقوم هذه المنظمات بتنظيم انتساخ مجموعة الجينات الضرورية للتمايز العضلي. تستطيع هذه المنظمات تحويل الخلايا غير العضلية إلى أرومات عضلية بتحريضها تغيرات في التعبير الجيني في هذه الخلايا وجعله مماثلاً لما هو عليه في الأرومات العضلية (الشكل 12–10).



الشكل 12-10. تمثيل لتشكل توليفات مختلفة من منظمات الانتساخ.

في هذا المخطط المبسّط يؤخذ قرار صنع منظم جديد (ممثل بدوائر مرقمة) بعد كل انقسام خلوي. تكرار هذه القاعدة البسيطة يولد ثمانية أنماط خلوية (من A إلى H) باستعمال ثلاث منظمات انتساخ فقط. هذه الأنماط الخلوية الافتراضية تعبر فيما بعد عن جينات مختلفة بحسب ما تملي عليها توليفات المنظِّمات الموجودة ضمنها، وهكذا يتبين أن عدداً قليلاً من منظمات الانتساخ بإمكانها توليد العديد من الأنماط الخلوية أثناء التنامي الجنيني.

فمثلاً إذا ما أدخل واحد من أهم منظمات الانتساخ هذه، وهو عامل الانتساخ المعروف بالـ MyoD بشكل صنعي في الأرومات الليفية الجلدية المستنبتة Fibroblasts التي عادة ما تدخل في تركيب النسج الضامة، فإن هذه الخلايا ستسلك سلوك الأرومات العضلية، وتبدأ بالاندماج بعضها مع بعض بشكل مشابه لما تقوم به الأرومات العضلية. تعود استجابة خلايا الأرومة الليفية على العامل MyoD إلى جمعها العديد من

منظمات الانتساخ الأخرى الضرورية والمطلوبة للضبط التوالفي للجينات الخاصة بالخلايا العضلية، وإضافة MyoD يكمل التوليفة الفريدة Unique Combination التي توجه الخلايا لكي تصبح خلايا عضلية. بالمقابل تخفق أنماط أخرى من الخلايا في التحول إلى خلايا عضلية بإضافة MyoD، وذلك لأنها لم تجمع أثناء مسارها التمايزي منظمات الانتساخ الأخرى المطلوبة لتشكيل التوليفة المناسبة للتمايز العضلي.

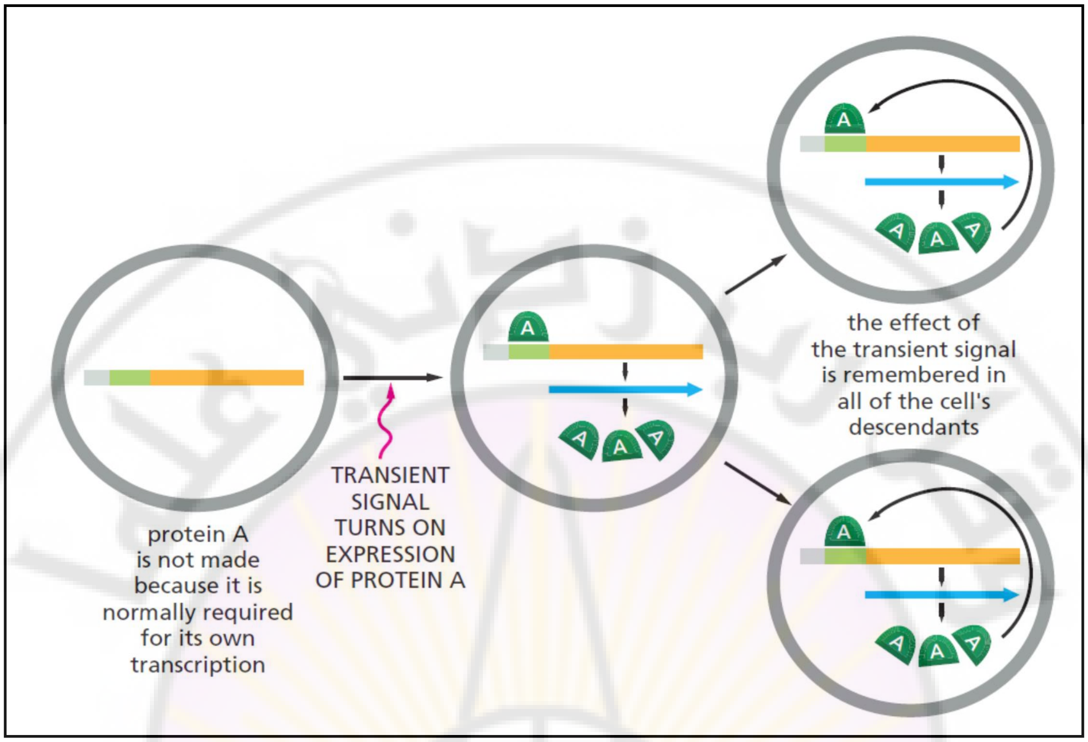
يؤكد تحول نمط خلوي معيّن (الأرومة الليفية) إلى نمط آخر (العضلات المخططة) بوساطة عامل انتساخ واحدة من المبادئ الرئيسة للتمايز، وهي أن الاختلافات الكبيرة الملاحظة بين الأنماط الخلوية المختلفة تنتج عن اختلافات في التعبير الجيني.

يمكن نقل نمط التعبير الجيني الثابت إلى الخلايا البنات.

من الملاحظ أن بعض الأنماط الخلوية فائقة التمايز كالخلايا العصبية والعضلات الهيكلية، لا تنقسم أبداً بعد التمايز، بينما العديد من الأنماط الخلوية المتمايزة الأخرى مثل خلايا الأرومة الليفية والخلايا الكبدية والعضلات المُلس، تنقسم عدداً كبيراً من المرات خلال حياة الفرد. كل هذه الخلايا تعطي بانقسامها خلايا تشبهها، فلا تستطيع خلية عضلية ملساء أن تعطي بانقسامها خلايا كبدية ولا الخلايا الكبدية أن تعطي أرومات ليفية.

المحافظة على الهوية الخلوية تعني وجوب تذكّر التغيرات في التعبير الجيني التي أدّت إلى إعطاء خلية متمايزة ووجوب نقلها إلى الخلايا البنات الناتجة عن كل الانقسامات الخلوية اللاحقة. بكلمات أخرى عند البدء بإنتاج منظم انتساخ معين يجب أن يدوم إنتاجه في جميع الخلايا البنات الناتجة عن كل انقسام. وعليه يمكن القول: إن لكل خلية ذاكرة، وذلك لأن الجينات المعبَّر عنها من قبل خلية ما، كذلك السلوك الذي تقوم به هذه الخلية، يعتمد بشكل كبير على بيئتها (وسطها) الماضية بشكل أساسي والحاضرة أيضاً. فمثلاً تحافظ خلايا جسمنا العضلية أو العصبية أو الجلدية أو أي نمط آخر من أنماط الخلايا على الصفات الخاصة بها، ليس لأنها تتلقى وبشكل مستمر نفس التعليمات التي تلقتها طلائعها من الوسط المحيط، بل لأنها تحافظ على تسجيل عن الإشاراتالتي تلقتها الطلائع في أثناء المراحل الأولى للتنامي الجنيني.

تستعمل الخلية عدة طرق لتتذكر أي نمط من الخلايا من المفترض أن تكون عليه، تُعدُّ العروة إيجابية التلقيم الراجع Positive Feedback Loop واحدة من أبسطها، إذ يقوم منظم انتساخ بتفعيل انتساخ الجين المرمزة له بالإضافة للجينات الأخرى الخاصة بالخلية. فمثلاً، عامل الانتساخ MyoD المذكور سابقاً يعمل عبر مثل هذه العروة للمحافظة على استمرار انتساخه في الأرومات العضلية بعد تحفيزه لأول مرة (الشكل 11-12).



الشكل 12−11. تمثيل لعروة إيجابية التلقيم الراجع.

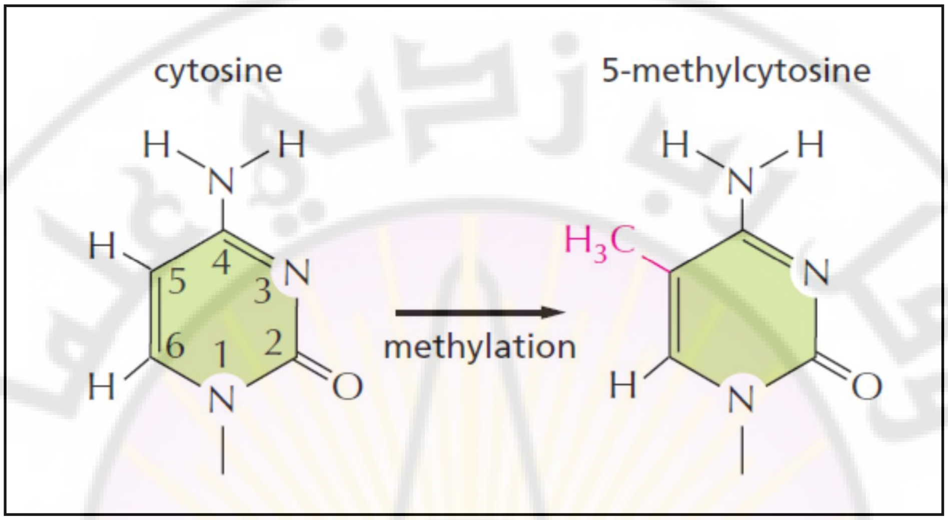
يعد البروتين A الافتراضي أحد منظمات الانتساخ الذي يفعل انتساخ الجين المرمزة له، وبهذه الطريقة ستتذكّر جميع أفراد الذُريَّة أن الخلية المولدة لها قد تعرضت سابقاً أثناء تمايزها إلى إشارة مؤقتة فَعَّلَت الجين A واستهلّت إنتاج البروتين، بعدها يحافظ على استمرار إنتاجه من قبل البروتين نفسه مولداً ذاكرة خلوية Cell Memory.

كما يمكن للخلية أن تستعمل طريقةً أخرى للمحافظة على النمط الخلوي، وذلك عبر انتقالٍ أمينٍ ومُصانٍ لبنية الكروماتين المتكاثفة من الخلية الأم إلى الخلايا البنات كما هي الحال في تثبيط الصِبغي X بتكثيفه ليأخذ بنية من الكروماتين الغيري تعرف بجُسَيْم بار Barr Body، إذ يثبط عادة نفس الصِبغي X عبر العديد من الأجيال الخلوية.

تكمن الطريقة الثالثة التي يمكن للخلية استعمالها لنقل المعلومات المتعلقة بالتعبير الجيني لذريتها في تَمتيل الدنا DNA Methylation، الذي يحدث في خلايا الفقاريات على أساس السيتوزين حصرياً (الشكل 12−12)، وتؤدي إضافة زمر الميتيل برابطة تكافئية إلى أسس السيتوزين الموجودة في الوحدة المنظمة للانتساخ إلى إيقاف انتساخ الجينات بآليات عدة منها جذب بروتين يمنع التعبير الجيني.

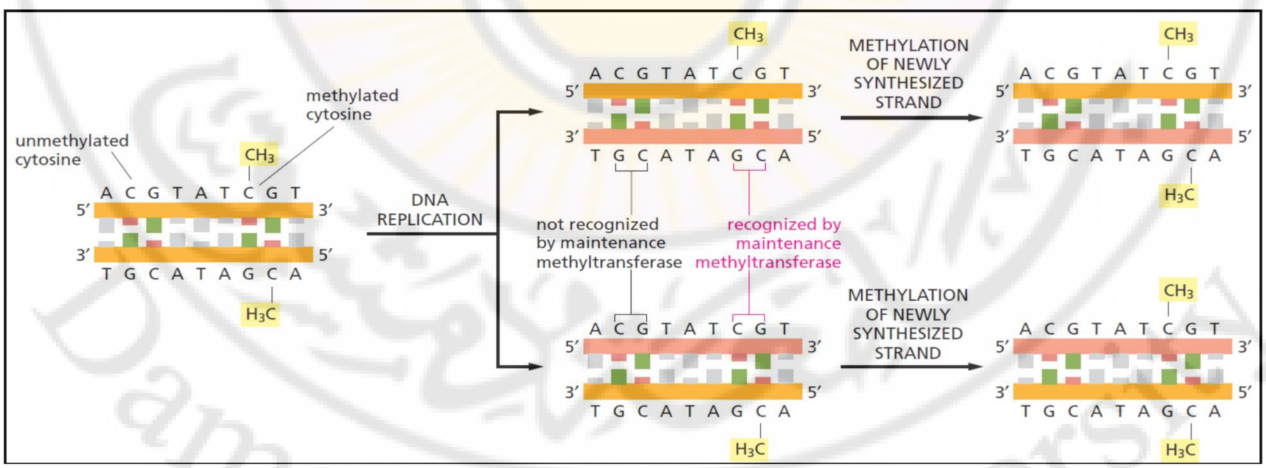
تُنقَل أنماط تمتيل الدنا DNA Methylation Patterns إلى الخلايا البنات بعمل إنزيم ينسخ نمط التمتيل الموجود على شريط Strand دنا الخلية الأم إلى شريط دنا الخلايا البنات، مباشرة بعد حادثة التضاعف Replication يعرف بإنزيم صيانة التمتيل Maintenance Methyltransferase (الشكل 12−13).

نظراً لقدرة هذه الحادثات الثلاث؛ عرى إيجابية التلقيم الراجع وبعض أشكال تكاثف الكروماتين وتمتيل الدنا، على نقل المعلومات من الخلية الأم إلى الخلايا البنات دون تعديل على تسلسلات الدنا الفعلية يمكن اعتبارها أشكالاً من التوريث بعد الجيني Epigenetic Inheritance.



الشكل 12-12. تمثيل لتشكل 5-ميتيل السيتوزين 5-methylcytosine الناتج عن تمتيل أساس السيتوزين.

تقتصر هذه الحادثة في الفقاريات على نكليوتيدات السيتوزين مختارة يتلوها مباشرة نكليوتيدات الغوانين. عادة ما تنتشر هذه النكليوتيدات ضمن الوحدات المنظمة لانتساخ الجينات بشكل ثنائيات CG تعرف بجزر CGCG Islands.



الشكل 12-13. تمثيل لآلية توريث أنماط تمتيل الدنا.

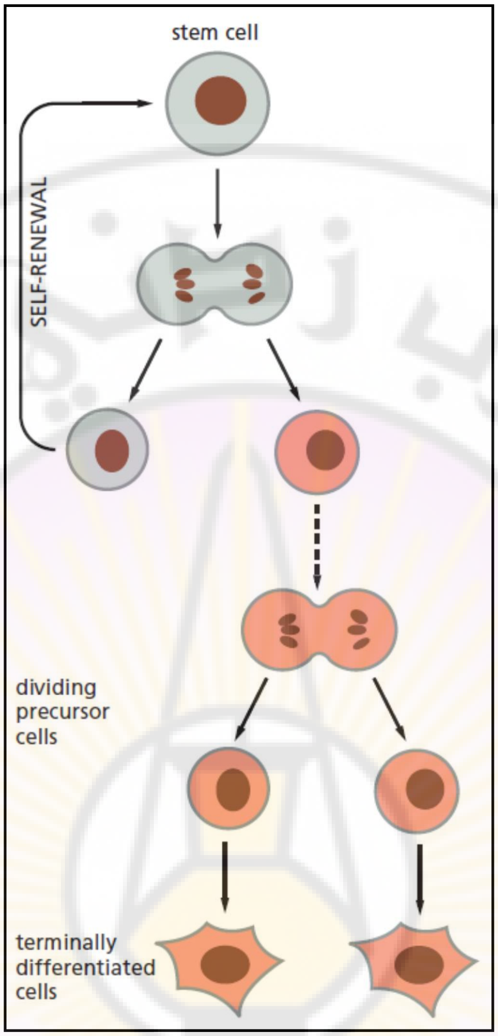
يؤمّن إنزيم صيانة التمتيل توريث نمط تمتيل الدنا الموجود في الخلية الأم إلى بناتها. ستحوي كل خلية من الخلايا البنات الناتجة عن الانقسام الخلوي حلزوناً مزدوجاً من الدنا وسيتألف من شريط مُمَيْتَل موروث من حلزون الدنا للخلية الأم وشريط غير مُمَيْتَل وهي المصنعة حديثاً بآلية التضاعف، يتآثر إنزيم صيانة التمتيل مع هذا الحلزون "الهجين"، ويقوم بتمتيل تسلسلات CG التي تتشافع مع تسلسلات CG المميتلة أصلاً، وبهذه الطريقة يمكن تورث نمط تمتيل الدنا بأمانة.

ثالثاً: الخلايا الجذعية Stem Cells

تفقد العديد من الخلايا المتمايزة، الواجب استبدالها (تجديدها) باستمرار نظراً لمدة حياتها القصيرة، القدرة على الانقسام، كما هي حال الكريات الحمر وخلايا البشرة الجلدية السطحية وخلايا لمعة الأمعاء. تعرف هذه الخلايا بنهائية التمايز Terminally Differentiated، أي إنها وصلت إلى نهاية مسارها التمايزي. تستبدل عادة الخلايا نهائية التمايز في الجسم ابتداءً من مخزون من الخلايا الطليعية المتكاثرة Proliferating Precursor Cells التي تشتق من عدد قليل من الخلايا الجذعية بطيئة الانقسام. عادة ما تبقى الخلايا الجذعية والخلايا الطليعية المتكاثرة حاضرة في معظم النسج جنباً إلى جنب مع الخلايا المتمايزة.

III.I. خصائص الخلايا الجذعية Properties of Stem Cells

تُعدُّ الخلايا الجذعية خلايا غير متمايزة يمكنها الانقسام بشكل غير محدود (أقله طيلة حياة المتعضية)، وللخلايا البنات الناتجة عن الانقسام الخيار إما البقاء خلية جذعية وإما التزام مسار تمايزي يفضي إلى تمايز نهائي Terminal Differentiation غير عكوس، وذلك عبر سلسلة من الانقسامات المتتالية للخلايا الطليعية، تعرف خاصية الخلايا الجذعية في توليد خلايا جذعية جديدة مع كل انقسام بالتجدّد الذاتي Self–Renewal، وهي تضمن للخلية الجذعية استمرارها إلى ما لانهاية (الشكل 12–14).

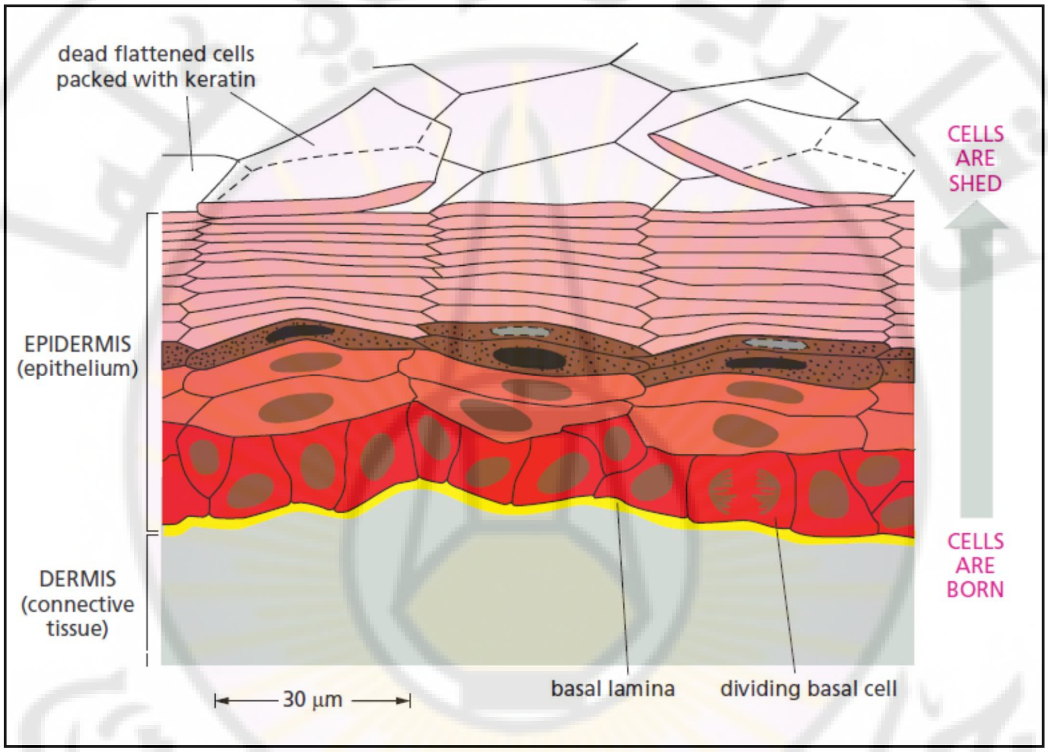


الشكل 12–14. مخطط ترسيمي لانقسام الخلية الجذعية.
كل خلية من الخلايا البنات الناتجة من انقسام الخلية الجذعية إما أن تبقى خلية جذعية (تجديد الذات) وإما أن تلتزم مسار تمايز نهائي. تتنامى الخلايا نهائية التمايز بدءاً من خلايا طليعية تنقسم عدد محدود من المرات قبل أن تتمايز.

II.III. أدوار الخلايا الجذعية Roles of Stem Cells

دور الخلايا الجذعية والخلايا الطليعية في نسيج ما ليس القيام بالوظيفة النوعية للخلايا المتمايزة، وإنما في إنتاج الخلايا التي تقوم بهذه الوظائف المحددة. عادة ما توجد الخلايا الجذعية بأعداد قليلة وبمظهر غير متميز Nondescript Appearance مما يجعل تميزها ضمن نسيج ما صعباً. بالرغم من كون هذه الخلايا غير متمايزة تُعبر بالشروط الطبيعية بشكل مستمر عن مجموعة من منظمات الانتساخ التي تضمن لذريتها التمايز إلى النمط الخلوي المناسب.

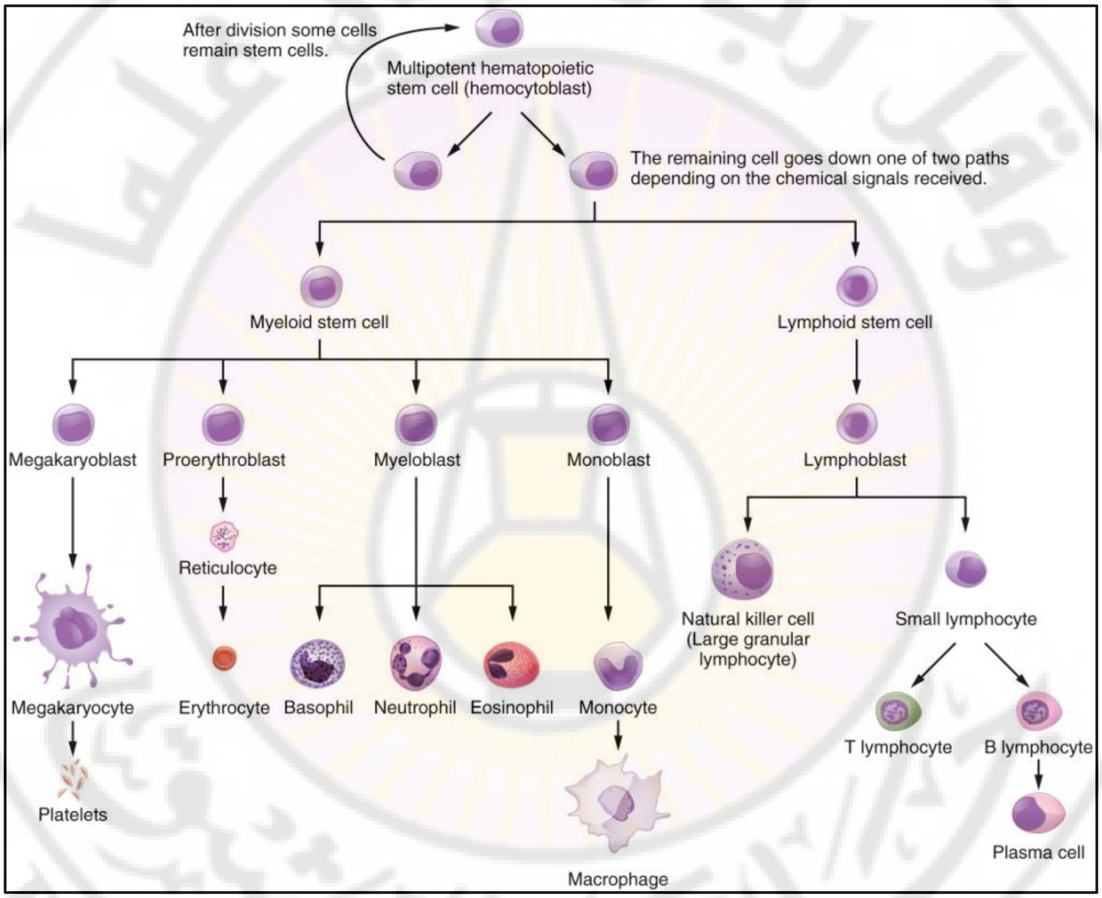
يتنوع نمط تعويض الخلايا التالفة من قبل الخلايا الجذعية من نسيج إلى آخر، ففي البشرة الجلدية Epidermis التي تُعدُّ نسيجاً ظهارياً مطبقاً Stratified Epithelium تتوضع الخلايا الجذعية والخلايا الطليعية في الطبقة القاعدية ملتصقة بالغشاء القاعدي Basal Lamina مباشرة، بينما تبدأ الخلايا الناتجة عن انقسامها التي التزمت المسار التمايزي بالانتقال تدريجياً من موضعها الأصلي باتجاه الخارج مبتعدة عن الطبقة القاعدية (الشكل 12–15).



الشكل 12–15. ترسيم لمقطع طولي في البشرة الجلدية.
تحوي الطبقة القاعدية مزيجاً من الخلايا الجذعية والخلايا الطليعية المتكاثرة التي تنتج من انقسام الخلايا الجذعية. وعندما تنشأ خلايا جديدة من الطبقة القاعدية تتوقف عن الانقسام وتتحرك بعيداً باتجاه الخارج متمايزة تدريجياً. وفي نهاية المطاف تغير الخلايا شكلها وتصبح مسطحة، ومن ثُّم تفقد النواة وتنتهي منكمشة ممتلئةً ببروتين خاص يعرف بالكيراتين keratin.

غالباً ما يعطي نمط واحد من الخلايا الجذعية عدة أنماط من الخلايا المتمايزة، فمثلاً الخلايا الجذعية للأمعاء تعطي الخلايا الامتصاصية والخلايا الكأسية وأنماطاً أخرى عديدة من الخلايا المُفرِزة. تقدم عملية تشكل الخلايا الدموية المثال الأوضح لهذه الظاهرة، إذ تتشارك جميع الأنماط الخلوية المكونة للدم، الكريات الحمر الناقلة للأوكسجين والعديد من أنماط الكريات البيض المدافعة عن الجسم بالخلية جذعية نفسها المعروفة بالخلية الجذعية المولدة للدم Hemopoietic Stem Cell والموجودة في نقي العظم، إذ تمد هذه

الخلايا أجسامنا بالخلايا الدموية الناضجة باستمرار عبر توليدها لنمطين على الأقل من الخلايا الطليعية متعددة القدرات، وهما الطليعية النقوية Myeloid Progenitor والطليعية اللمفاوية Lymphoid Progenitor. يتكاثر هذان النمطان من الخلايا الطليعية بهدف إعطاء طلائع أكثر تمايزاً، أي ذات قدرات أقل على تشكل الخلايا الدموية الناضجة، من كريات بيض بأنواعها وكريات حمر وأُمّ النواءات المولدة للصفيحات الدموية (الشكل 12-16).



الشكل 12-16. مخطط ترسيمي لتمايز الخلايا الدموية.

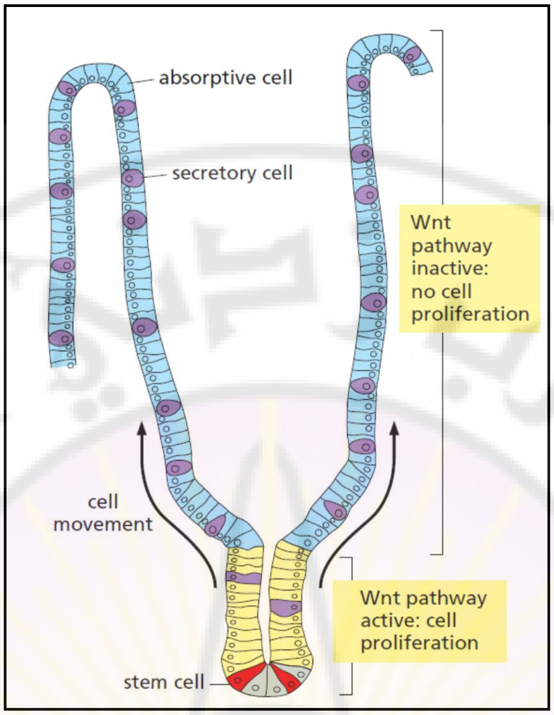
تنقسم الخلية الجذعية المولدة للدم لتعطي المزيد من الخلايا الجذعية بعملية التجدد الذاتي ونمطين على الأقل من الخلايا الطليعية متعددة القدرات، وهما طليعة السلالة النقوية Myeloid Progenitor وطليعة السلالة اللمفاوية Lymphoid Progenitor. تتكاثر هاتان الخليتان الطليعيتان لتعطي طلائع محدودة القدرات تعطي الخلايا الدموية الناضجة، البيض بأنواعها والحمر وأم النواءات المولدة للصفيحات الدموية.

III.III. آليات ضبط النظام الخلوي الجذعي Control Mechanisms of Stem–Cell System

يتطلب كل نظام خلوي جذعي Stem–Cell System آلية ضبط تضمن إنتاج الخلايا الجديدة في المكان المناسب وبالعدد المطلوب. تعتمد آليات الضبط على إشارات جزيئية يتم تبادلها بين كل من الخلايا الجذعية وذريتها والنسج المحيطة. عدد هذه الإشارات والسبل التي تستعملها قليل جداً بالنسبة للتنوع الهائل للأنماط الخلوية، إذ يستعمل هذا العدد القليل في مرحلة التنامي الجنيني وفي المرحلة البالغة مراراً وتكراراً، بتوليفات مختلفة محرضاً استجابات مختلفة بحسب الأطر المختلفة.

تسهم معظم هذه الجزيئات الإشارية في ضبط التنظيم المعقّد للنظام الجذعي للأمعاء، فمثلاً يقوم أحد هذه الجزيئات الإشارية المعروف بالبروتين Wnt بالحفاظ على الخلايا الجذعية والخلايا الطليعية الموجودة في قاعدة الزغابات المعوية بحال انقسام مستمر، إذا تفرز خلايا هذه المنطقة البروتين Wnt وفي نفس الوقت تَعرُض مستقبل هذا البروتين على سطحها، ومن خلال عروة إيجابية التلقيم الراجع تُحَرِّض الخلايا نفسها على الاستمرار في الانقسام. وبنفس الوقت تُنتج هذه الخلايا إشارات تعمل على مجال بعيد لمنع تفعيل سبيل البروتين Wnt خارج قاعدة الزغابة كما أن الخلايا ضمن هذه المنطقة تتبادل الإشارات بعضها مع بعض لضبط تنوعها مما يجعل بعضها يتمايز إلى خلايا مُفرِّزة وبعضها الآخر إلى خلايا امتصاصية (الشكل 12–17).

وأخيراً، أي خلل في هذه الآليات الإشارية سيؤثر في بنية بطانة المعي، فمثلاً ينتج عن الخلل في تنظيم السبيل الإشاري Wnt الأشكال الشائعة لسرطان الأمعاء.



الشكل 12–17. تمثيل لدور السبيل الإشاري Wnt في ضبط إنتاج الخلايا المتمايزة بدءاً من الخلايا الجذعية في بطانة المعي.

يحافظ السبيل Wnt على تكاثر الخلايا في قاعدة الزغابة المعوية حيث توجد الخلايا الجذعية والخلايا الطليعية، وحيث تصبح الخلايا الناتجة عن انقسامها ملتزمة مسارات تمايزية مختلفة. تتحرك الخلايا أثناء تمايزها نحو قمة الزغابة حيث السبيل الإشاري Wnt مثبّط والخلايا متوقفة عن الانقسام.

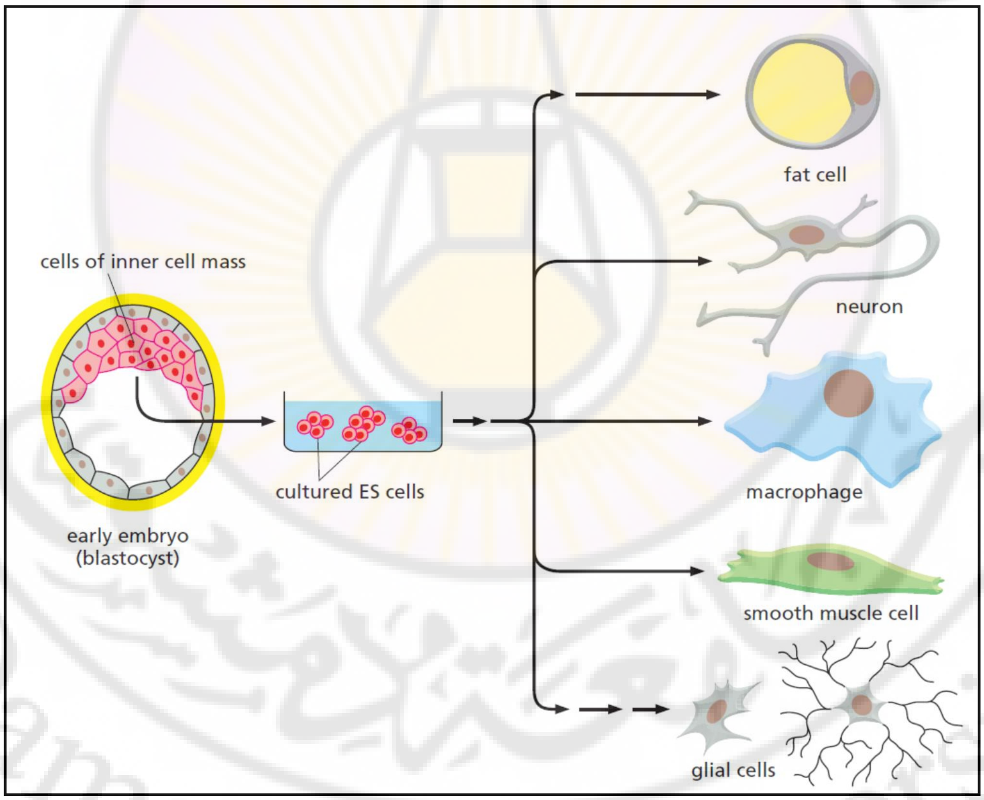
IV.III. الخلايا الجذعية وتصليح النسج Stem Cells and Tissues Repair

يمكن استعمال الخلايا الجذعية، لقدرتها على الانقسام بشكل لا نهائي وعلى إعطاء مختلف أنماط الخلايا، لتوفير خلايا تتجدد باستمرار وتعوض الخلايا التالفة بشكل طبيعي في النسج أو تصليح النسج المصابة بأذية. فمثلاً عند نقل عدد قليل من الخلايا الجذعية المولدة للدم لفأر قتلت فيه هذه الخلايا تجريباً بالتشعيع Irradiation، تقوم الخلايا المنقولة بالتوضع ضمن نقي العظم وتزود الحيوان بخلايا دم جديدة تنقذه من الموت المحتم بفقر الدم والأخماج.

يعالج حالياً ابيضاض الدم لدى الإنسان Human Leukemia بطريقة مماثلة حيث يتم قتل الخلايا المريضة (السرطانية) في نقي العظم للشخص المصاب إما بالتشعيع وإما بإعطاء دواء سام لهذه الخلايا، ومن ثَمَّ اغتراس خلايا نقي عظم bone marrow transplantation سليمة، إذ عادة ما تستوطن هذه الخلايا المغترسة أماكن الخلايا الميتة، وتقوم بالتكاثر والتمايز وإعطاء خلايا دموية جديدة تنقذ حياة المريض.

تَعِد الخلايا الجذعية المأخوذة من نسج الإنسان البالغ باستعمالات واسعة في المعالجة الخلوية الهادفة إلى تصلح الأذيات النسيجية، لكن نمطاً آخر من الخلايا الجذعية عزل أولاً من خلال تجارب أجريت على جنين الفأر يملك قدرات تصليحية أكبر، إذا يمكن بتقانة الاستنبات الخلوي Cell Culture الحصول من الكيسة الأُريمية لجنين الفأر على صف من الخلايا الجذعية التي تعرف بالخلايا الجذعية الجنينية Embryonic Stem Cells أو (ESCs) واختصاراً (ES).

تستطيع الخلايا الجذعية الجنينية بتوافر الشروط المناسبة أن تبقى محافظة على قدرتها الانقسامية إلى ما لانهاية، وأن تتمايز إلى أي نمط خلوي (فهي كثيرة القدرات). يمكن لهذه الخلايا إذا ما نُقلت من وسط الاستنبات، وأعيدت إلى أجنة في مراحل مبكرة من التنامي أن تسهم في إعطاء كل الأنماط الخلوية للجسم بما فيها الخلايا المولدة للأعراس، والخلايا المتمايزة التي تعطيها في أي نسيج استطاعت الوصول إليه لها نفس صفات وسلوك الخلايا الطبيعية الموجودة في ذاك النسيج (الشكل 12–18).



الشكل 12–18. تمثيل لقدرات الخلايا الجذعية الجنينية

تحضر الخلايا الجذعية الجنينية ES cells بدءاً من الكتلة الخلوية الداخلية للكيسة الأُريمية، ويحافظ عليها غير متمايزة باستنباتها في أوساط مناسبة، إذا ما أرجعت هذه الخلايا إلى الجنين تندمج بشكل مثالي وتتمايز بحسب البيئة التي توجد فيها، كما يمكن توجيه تمايزها في أوساط الاستنبات إلى أنماط مختلفة بإضافة هرمونات وعوامل نمو growth factors مختلفة، إذ يمكنها أن تعطي كل أنماط خلايا الجسم.

حالياً يتم الحصول بسهولة على الخلايا الجذعية الجنينية البشرية hES cells ابتداءً من الأجنة المكونة خارج الجسم بطريقة الإخصاب في الزجاج *in vitro* Fertilization (IVF) (طفل الأنبوب) والمعدة للإتلاف، إذ عادة ما يتم تحضير عدد من الأجنة يعاد بعضها إلى رحم الأم بينما يُتلف الباقي. يمكن لهذه الخلايا أن تحمل الأمل الواعد في استبدال وتصليح النسج التالفة والمتضررة لدى الإنسان، ولاسيَّما أن التجارب التي أجريت على الفئران أعطت نتائج مبهرة أظهرت قدره الخلايا الجذعية الجنينية على تعويض خلايا العضلات الهيكلية في حالات الضمور العضلي Muscular Dystrophy والخلايا العصبية التالفة في مرض باركنسون Parkinson's Disease والخلايا المفرزة للأنسولين التي تخربت في داء السكري من النمط الأول Type I Diabetics وخلايا العضلة القلبية التالفة بعد النوبات القلبية Heart Attack.

والنوع الآخر الواعد أيضاً من الخلايا الجذعية هي الخلايا الجذعية الميزينشيمية Mesenchymal Stem Cells أو (MSCs) المشتقّة من نسيج الحبل السرّي البشري المأخوذ بعد الولادة، وهي مكوّن أساسي في بنوك الخلايا الجذعية Stem Cell Banks، وقد أثبتت الأبحاث أنّ لديها قدرة تمايزية تتجاوز الالتزام بالأديم المتوسط الذي تنتمي إليه، على الأقل في الزجاج in vitro. واستخدمت هذه الخلايا في التجارب السريرية لدى المصابين بآفات قلبيّة ومفصليّة ولدى مرضى الداء السكّري من النمط الأول.

ويشهد العصر الحالي سباقاً محموماً في أبحاث الخلايا الجذعية، إلا أن هذه الأبحاث خلقت تحديات علميةً وأخلاقيةً كبرى. فعلى الصعيد العلمي، طُرِحت مسألة مأمونية Safety استنبات هذه الخلايا عند المرضى والخشية من تطور أورام وخباثات غير مسيطر عليها لكون الخلايا الجذعية تتجدد ذاتياً وتنقسم بشكل متكرر، وأن العديد من الدراسات قد أظهرت أن لبعض أنواع الخلايا الجذعية تأثيراتٍ مثبطةً للمناعة مما قد يزيد من احتمال مراوغة الأورام لجهاز المناعة. أما على الصعيد الأخلاقي، فما يزال الجدل سائداً حول مدى أخلاقية إتلاف أجنة بشرية للحصول على خلايا جذعية جنينية بشرية حتى لو كانت هذه الأجنة غير مقدرٍ لها أن تتطور إلى كائنٍ حي.

عند عزل خلايا جذعية جنينية كانت أم من البالغ واستنباتها في أوساط مناسبة بهدف إجراء دراسات عليها، يجب التأكد أولاً من خصائصها، فلكي تكون الخلايا المستنبتة خلايا جذعية يجب أن تتصف بما يأْتي:

1. القدرة على التجدد الذاتي.
2. القدرة على البقاء في الحال غير المتمايزة بغياب عوامل الموجهة لتمايزها.
3. القدرة على إعطاء خلايا متمايزة عند إضافة عوامل النمو والهرمونات المناسبة.
4. القدرة على التمايز التعابري (المفروق) Trans differentiation، وهي قدرة الخلايا الجذعية المحضرة من نسيج معين من البالغ أن تعطي خلايا متمايزة لنسيج آخر.

5. المطاوعة أو اللّدونه Plasticity وهي قدرة الخلايا الجذعية على توليد أنماط خلوية مشتقة من أديم مختلف عن أديمها الأصلي، كأن تعطي الخلايا الجذعية المولدة للدم، وهي من الأديم المتوسط خلايا عصبية (أديم ظهاري).

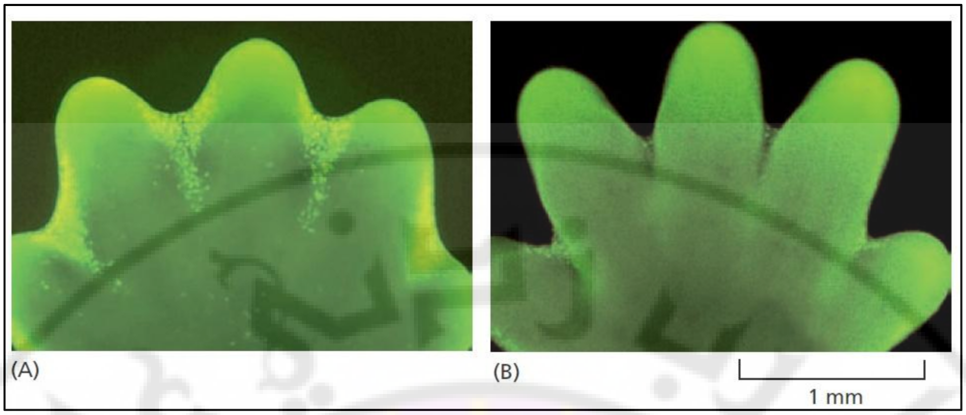
رابعاً: الاستموات Apoptosis

تعد الخلايا المشكّلة لمتعضية من عديدات الخلايا أفراداً في تجمعات أكثر تنظيماً من أنسجة وأعضاء. ينظم عدد الخلايا في كل تجمع بدقة عالية بوساطة ضبط معدل الانقسام الخلوي Cell Division ومعدل الموت الخلوي Cell Death. فإذا لم تعد هناك حاجة إلى خلية ما يمكن لهذه الخلية أن تنتحر Suicide بتفعيلها برنامج موت داخلي المنشأ، يضم مجموعة من الآليات تعرف بآليات الموت الخلوي المبرمج Programmed Cell Death، ويعد الاستموات Apoptosis أشهرها وأكثرها انتشاراً.

في مرحلة الجنينية، يُفَعِّل عددٌ هائل من الخلايا آلية الموت المبرمج، فمثلاً أثناء تنامي الجهاز العصبي للفقاريات تموت أكثر من نصف الخلايا العصبية المتولدة بشكل طبيعي بعد فترة قصيرة من تشكلها. وفي المرحلة البالغة لا يقل عدد الخلايا المستموتة أهمية عن المرحلة الجنينة، ففي الإنسان السليم، تموت مليارات الخلايا كل ساعة خاصة في نقي العظم والأمعاء.

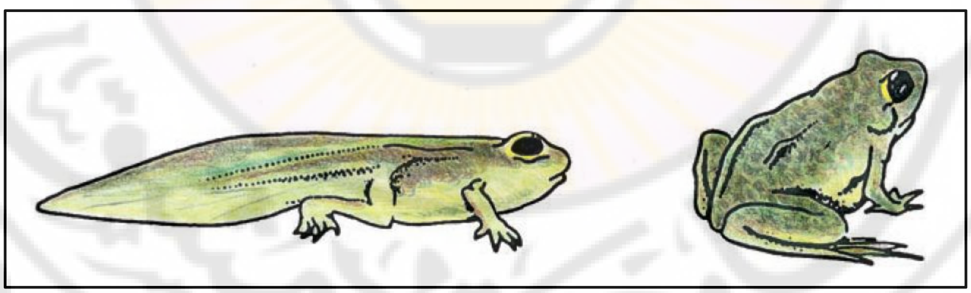
والسؤال الذي يطرح نفسه: لماذا هذا المقدار من "الهدر" ولاسيَّما أن معظم الخلايا الميتة عادة ما تكون سليمة تماماً في الوقت الذي تَقتُل فيه نفسها؟ ما الهدف من وراء هذا الكم من الانتحار الخلوي؟

في بعض الأحيان تكون الإجابات واضحة كما في أثناء التنامي الجنيني حيث "ينحت" Sculpt الموت الخلوي المبرمج أجسام الأجنة مزيلاً كل البنى الثانوية. فمثلاً مخالب القوارض كما هي حال أقدامنا وأيدينا نحتها الاستموات أثناء مراحل التنامي الجنيني، إذ تشبه هذه الأعضاء في بداية تشكلها إلى حدٍ كبير الزعانف بسبب وجود نسيج غشائي يربط الأصابع بعضها بعض، لا يلبث أن تموت خلاياه تدريجياً مما يؤدي إلى انفصال الأصابع بعضها عن بعض. ومن الأمثلة الأخرى تشكل لمع Lumens الكثير من البنى المجوفة الذي يتم باستموات الخلايا الداخلية لهذه البنى، يعرف موت الخلايا في مثل هذه الحالات بالاستموات المكون للشكل لدوره الحاسم في تشكل الأعضاء السليمة أثناء التنامي الجنيني (الشكل 12-19).



الشكل 12–19. صورة توضح الاستموات في مخلب الفأر أثناء التنامي الجنيني الذي يؤدي إلى تشكل أصابع مفردة. (A) الطرف الأمامي للجنين الفأر ملون بصباغ يوسم بشكل نوعي الخلايا في حال الاستموات، إذ تبدو الخلايا المستموتة بشكل بقع خضر فاتحة بين الأصابع. (B) يزيل الموت الخلوي النسيج بين الأصابع كما يظهر في الصورة المأخوذة بعد يوم واحد من الصورة (A) إذ تبدأ الأصابع بأخذ شكلها النهائي.

في حالات أخرى يزيل الاستموات البنى التي لم يعد هناك حاجة لها، فعندما يتحول الشرغوف إلى ضفدع تموت خلايا الذيل، ويختفي الذيل الذي لم يعد الضفدع بحاجة له (الشكل 12–20). ويستمر الموت الخلوي المبرمج بتأديته دوراً محورياً في المرحلة البالغة، إذ يحافظ مع الانقسام الخلوي على حجم النسج والأعضاء وحجم الجسم عامة.



الشكل 12–20. تمثيل لظاهرة التحول الشكلي للشرغوف إلى ضفدع. يختفي ذيل الشرغوف عند التحول الشكلي باستموات خلاياه.

قبل الخوض في الاستموات كأحد الآليات الأكثر شيوعاً لموت الخلايا سنستعرض بشكل سريع الأنماط المختلفة للموت الخلوي.

I.IV. الأشكال المختلفة للموت الخلوي Different Forms of Cell Death

1. التنخر Necrosis

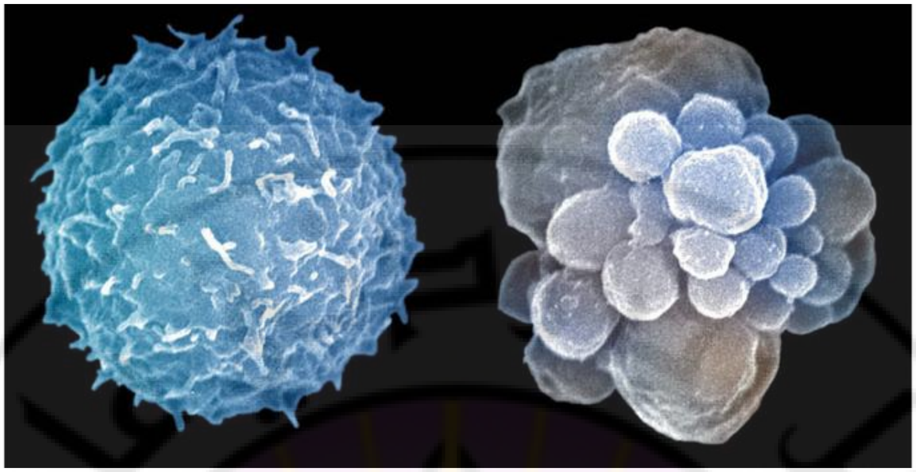
يمكن التمييز بشكل واضح بين أشكال الخلايا التي تعاني الموت الخلوي المبرمج، وتلك التي تعاني التي الموت الخلوي المرضي Pathologic Cell Death، الذي يحدث في حالات الإصابات الحادة كحالات الرض Trauma، الذي يعرف أيضاً بالتنخر Necrosis. تتصف الخلايا المتنخرة بانتفاخها هي وعُضَياتها، ومن ثَمَّ انفجارها بتمزق أغشيتها مخرجةً محتواها إلى الوسط الخارجي، وبسبب تحرر المواد داخل الخلوية بما فيها إنزيمات الجُسَيْمات الحالّة Lysosomal Enzymes تتأذى الخلايا المجاورة محدثةً استجابةً التهابية في النسج المحيطة مما يستدعي الخلايا المناعية المختصة لإزالتها وأهمها البالعات الكبيرة Macrophages التي رغم ابتلاعها البقايا الخلوية تسهم إفرازاتها في زيادة أذية النسج.

2. الموت الخلوي المبرمج

بالمقابل في الموت الخلوي المبرمج لا تتسرب محتويات الخلية إلى الخارج، فمعالجة المواد الناتجة عنه لا تترافق بأي استجابة التهابية مما يحفظ الخلايا المجاورة من التأذي، ويجعل هذا النمط من الموت الخلوي موتاً نظيفاً Clean. ويضم الموت الخلوي المبرمج عدة آليات يمكن التمييز بينها بالاعتماد على معايير شكلية باستعمال المجهر الضوئي والمجهر الإلكتروني، منها الاستموات (الأكثر شيوعاً على الإطلاق) والالتهام الذاتي.

2. 1. الاستموات

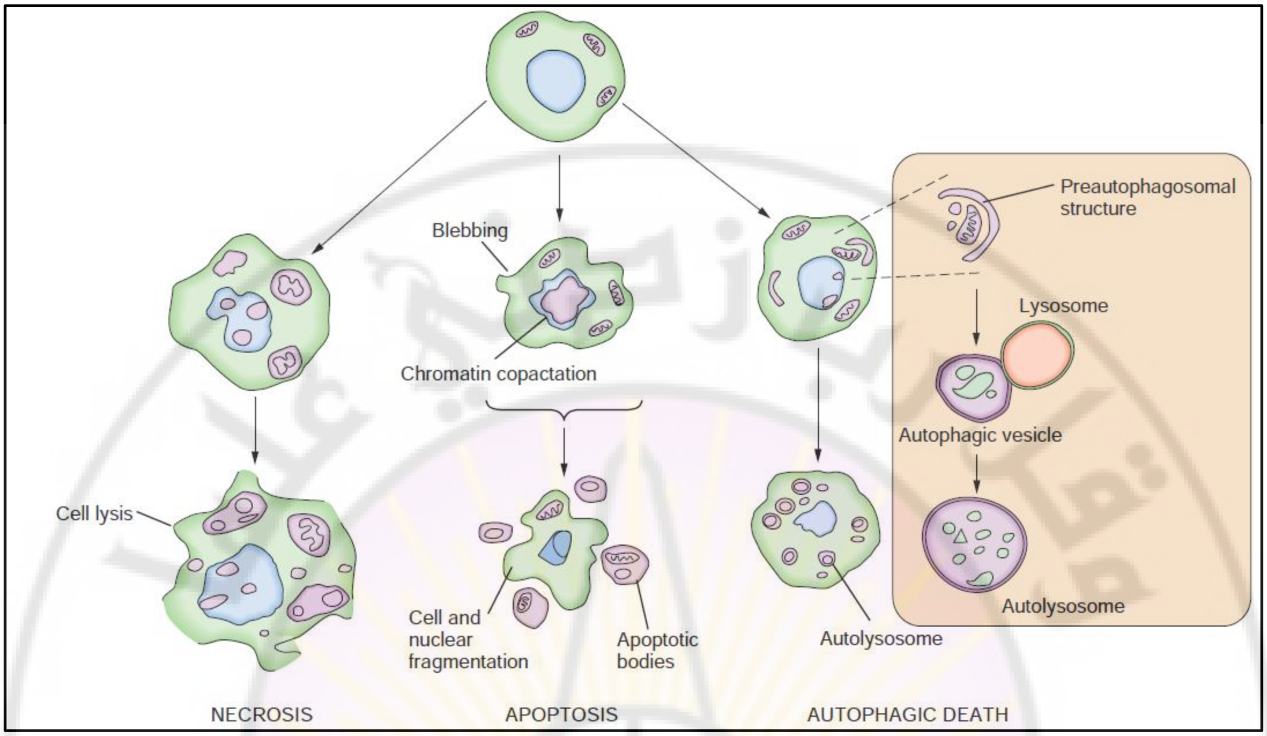
تتكمش الخلايا الخاضعة للاستموات، ويتكاثف كروماتين النواة ضمنها، ومن ثم يبدأ الدنا بالتكسر والغشاء النووي بالتشدف Fragmentation، وتبدو الخلية من الخارج وكأنها تغلي إذ يبدو الغشاء مشكلاً لفقاعات تشبه تلك التي تحدث عند غليان الماء، بعدها تتشدف الخلية إلى أجزاء يحاط كلٌّ منها بغشاء (أجزاء من الغشاء الخلوي)، وتحوي هذه الأجزاء في داخلها عضيات الخلية وقطعاً من الكروماتين تعرف هذه الأجزاء بأجسام الاستموات Apoptotic Bodies، التي تُبتلع من قبل البالعات الكبيرة دون أي حادثة التهابية (الشكل 12-21).



الشكل 12–21. صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لكرية دم بيضاء سليمة (على اليسار) ولكرية بيضاء في طور الاستموات (على اليمين).
لاحظ تشكل أجسام الاستموات التي تعطي الغشاء مظهر فقاعات الغليان.

2. 2. الالتهام الذاتي Autophagy

يتميز الموت الخلوي بالالتهام الذاتي (التهام الذات) Autophagic Cell Death بظهور عددٍ كبيرٍ من الفجوات Vacuoles السيتوبلازمية المترافقة بزيادة الفعالية الحالّة Lysosomal Activity، إذ تنشأ من الشبكة البلازمية الداخلية وريقات ضخمة مضاعفة الغشاء تحيط وتغلف العُضيات الخلوية والمواد السيتوبلازمية مشكلةً فجوات سيتوبلازمية تندمج هذه الفجوات مع الجُسَيْمات الحالّة لتعطي بنى تعرف بالجُسَيْمات الحالّة ذاتية Autolysosomes حيث تهضم المكونات الخلوية المحتجزة. تُعدُّ هذه العملية الآلية الرئيسة لتخلص من العُضَيات التالفة إذا ما تم تفعليها على نطاق ضيق، بينما يؤدي تفعيلها على نطاق واسع إلى موت الخلية نفسها (الشكل 12–22).



الشكل 12−22. مخطط ترسيمي للتغيرات الشكلية المميزة لموت الخلية بوساطة التنخر Necrosis والاستموات Apoptosis والالتهام الذاتي Autophagy.
يؤدي الموت الخلية بالتنخر إلى حل الخلية بانفجارها وخروج محتواها إلى الوسط المحيط مما يحرّض حادثة التهابية، بينما تعبأ الخلايا المستموتة ضمن أجسام الاستموات ليتم التخلص منها بدون أي استجابة التهابية. يتميز الموت بالالتهام الذاتي بظهور حويصلات سيتوبلازمية Cytoplasmic Vesicles تحيط بكميات ضخمة من السيتوبلازما والعضيات، تُهضَم محتوى هذه الحويصلات بالحل بعد أن تندمج مع الجُسَيْمات الحالّة Lysosomes.

II.IV. آلية الاستموات Apoptosis Mechanism

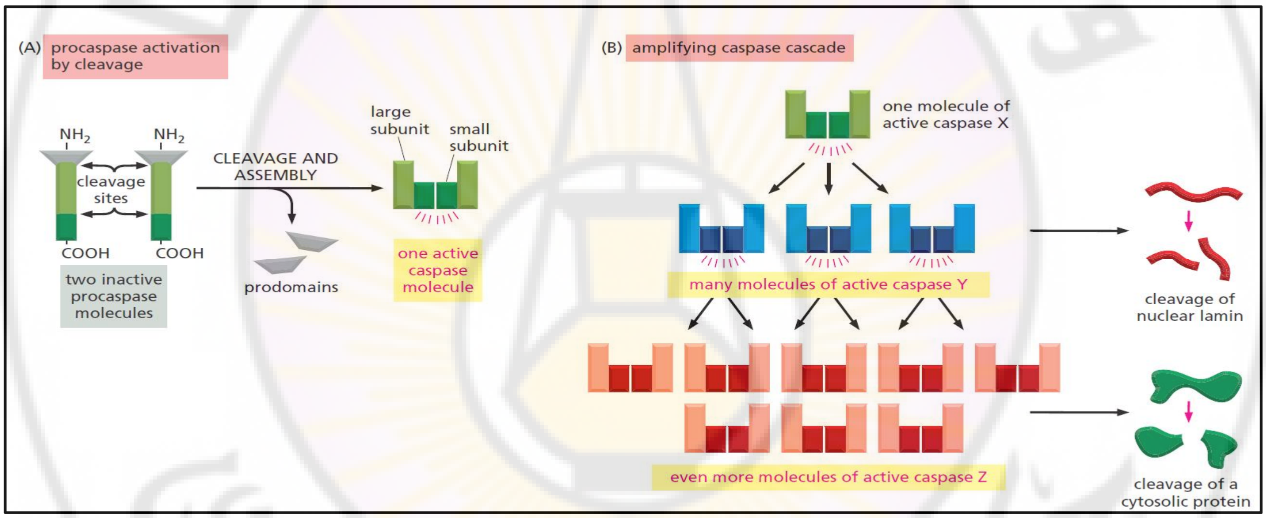
تبدو الآليات المسؤولة عن الاستموات في كل الخلايا الحيوانية متشابهة إلى حد كبير، إذ تشترك فيها عائلة من إنزيمات البروتيناز Proteases (الإنزيمات الحالّة للبروتينات) والمعروفة بعائلة الكاسبيز Caspase Family، وهي تضم مجموعة من الأفراد بشكل طليعة غير فعالة Inactive Precursors تعرف بطلائع الكاسبيز Procaspases. تُفَعَّل طليعية الكاسبيز بشطرها Cleavage كاستجابة للإشارات المحرضة للاستموات، وتقوم الكاسبيزات المُفَعَّلة Activated Caspases بشطر وبالتالي بتَفعيل أفرادٍ أخرى من هذه العائلة، وتتالى عمليات الشطر البروتيني بشكل شلالٍ متتابعٍ مضخمٍ الحادثة بشكل كبير.

تقوم الكاسبيزات المُفَعَّلة بشطر بروتينات أساسية في الخلية، إذ تشطر إحداها مثلاً بروتينات اللامين Lamin Proteins المشكّلة للصفيحة النووية مما يسبب تحطيماً غير قابل للعكس Irreversible

Breakdownللصفيحة النووية ومن ثَمَّ تشدف الغلاف النووي، وبآلية مماثلة يتم تحطيم بنى الخلية رويداً رويداً وتشكيل أجسام الاستموات، وبهذه الطريقة تخرب الخلية نفسها بسرعة وبشكل نظيف ويتم هضم "رفاتها" من قبل الخلايا البالعة.

يعد شلال الحل البروتيني Proteolytic Cascade المدمر للخلية غير قابل للعكس، فعندما تصل الخلية إلى نقطة حرجة من سبيل التدمير Destruction لا يمكن لها العودة للخلف، لذلك فمن المهم جداً أن يكون قرار الموت مضبوطاً بدقة عالية.

تحوي الخلايا الحيوانية في داخلها كل ما يلزم لتخريبها، إذ تنتظر طلائع الكاسبيز غير المُفَعَّلة إشارة من أجل تدمير الخلية، لذلك فمن غير المستغرب أن تكون فعالية الكاسبيز منظمة بدقة داخل الخلية للتأكد من بقاء برنامج الموت الخلوي تحت السيطرة لحين الحاجة له (الشكل 12-23).



الشكل 12-23. تمثيل لتواسط جزيئات الكاسبيز حادثة الاستموات.

(A) يأخذ كل جزيء كاسبيز شكل طليعة إنزيم غير فعال Inactive Proenzyme (طليعة كاسبيز Procaspase) الذي عادة ما يُفَعِّل فرداً آخر من نفس عائلة البروتيناز بوساطة الشطر بفعالية حالّة للبروتين. تتحد شدفتان مقطوعتان من كل من جزيئين من جزيئات طلائع الكاسبيز لتشكل كاسبيز فعال Active Caspase مكون من وحيدتين صغيرتين ووحيدتين كبيرتين، بينما يتم التخلص من المجالين الطليعيين Prodomains. (B) يستطيع كل جزيء كاسبيز مُفَعَّل أن يشطر جزيئات طلائع الكاسبيز مُفَعِّلاً إياها، وتستطيع هذه الجزيئات المُفَعَّلة أن تفعل المزيد من الطلائع. بهذه الطريقة، فإن تفعيلاً أولياً لعددٍ قليلٍ من جزيئات الكاسبيز يؤدي عبر تفاعل سلسلي Chain Reaction تضخيمي (يعرف بالشلال) إلى تفعيل عددٍ كبيرٍ من جزيئات البروتيناز. تقوم بعدها بعض جزيئات الكاسبيز المُفَعَّلة بتحطيم عدد من البروتينات الرئيسة في الخلية كاللامين النووي مؤدياً إلى موت الخلية بشكلٍ مضبوط.

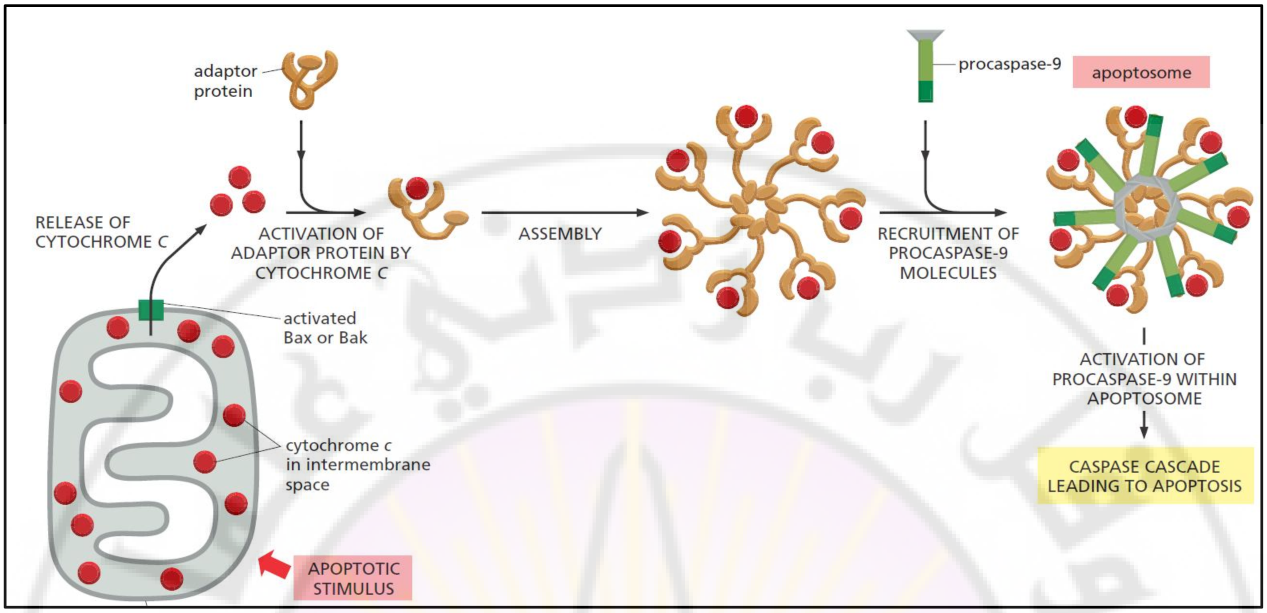
البروتينات الرئيسة التي تنظم فعالية طلائع الكاسبيز هي أفراد من عائلة البروتينات الخلوية المعروفة بعائلة Bcl2Bcl2 family يحرّض بعض أفراد هذه العائلة تفعيل طلائع الكاسبيزات وبتالي الموت الخلوي، بينما تثبط أفرادٌ أخرى هذه العملية. يعد البروتينان Bax وBak من أهم أفراد هذه العائلة المحرضة للموت Death-Promoting، إذ يُفعل هذان البروتينان طلائع الكاسبازات بشكل غير مباشر عن طريق تحرير السيتوكروم CCytochrome C من المتقدّرات وخروجه إلى البلازما.

يحرّض السيتوكروم C تجمع بنية ضخمة سباعية الأذرع التي تجلب إليها جزيئات من طلائع الكاسبيزات مشكلة معقّداً بروتينياً ضخماً يدعى جُسَيْم الاستموات Apoptosome، الذي يستطيع أن يطلق شلال الكاسبيز المؤدي إلى الاستموات. يفعَّل البروتينان Bax وBak من قبل أفراد أخرى محرّضَة للموت من عائلة Bcl2 التي يتم إنتاجها أو تفعيلها بعد أن تصيب أذية الخلية كما هي الحال عند تضرر الدنا DNA Damage.

تعمل أفرادٌ أخرى من عائلة Bcl2 بما فيها البروتين Bcl2 نفسه على تثبيط طلائع الكاسبيزات بدلاً من تفعيلها وبالتالي منع الاستموات، إحدى الطرق التي تستعملها للقيام بذلك هي تثبيط قدرة البروتينين Bax وBak على تحرير السيتوكروم C من المتقدّرات.

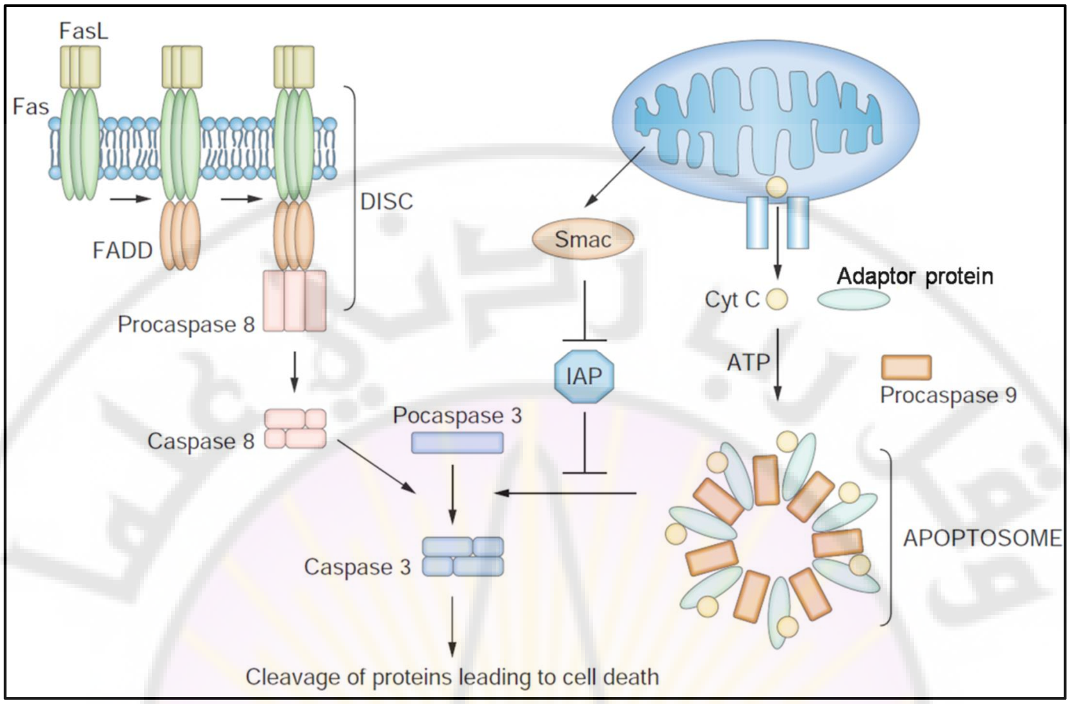
تستطيع بعض أفراد العائلة Bcl2 ومنها البروتين المسمى Bad تحريض الاستموات من خلال قدرتها على الارتباط بـ Bcl2 وبالبروتينات الأخرى المثبطة للموت Death-Suppressing وتثبيط فعاليتها.

ويحدد التوازن الدقيق بين الفعّاليتين المحرضة للاستموات والمثبطة للاستموات لأفراد عائلة Bcl2 مصير الخلية الذي سيقودها إما إلى البُقيا وإما إلى الاستموات (الشكل 12-24).



الشكل 12–24. تمثيل لكيفية إطلاق حادثة الاستموات من قبل البروتينات المحرضة للاستموات.
عندما يفعَّل كلٌ من Bak أو Bax بوساطة محرِّض للاستموات تتجمع على الغشاء الخارجي للميتوكوندري، وتؤدي إلى خروج السيتوكروم C بآلية غير معروفة من مخازنه في الفراغ بين الغشاءين Intermembrane Space (الداخلي والخارجي) للميتوكوندري إلى البلازما. يرتبط السيتوكروم C إلى بروتين مُلئِم Adaptor Protein مما يجعله يتجمع في معقّد سباعي الأذرع، يجلب هذا المعقّد سبع جزيئات من طليعة كاسبيز نوعية هي طليعة الكاسبيز– 9 Procaspase-9 مشكلاً بنية تعرف بجُسَيْم الاستموات Apoptosome، ضمن هذا الجُسَيْم تصبح طليعة الكاسبيز– 9 مُفَعَّلة وتستطيع أن تُفعّل طلائع كاسبيزات أخرى موجودة في البلازما بشكل شلال ومن ثَمَّ الاستموات.

يُلحظ من كل مما سبق أن تفعيل الكاسبيزات يمثِّل الخطوة المحورية لبرنامج الاستموات، وقد تم وصف سبيلين للاستموات تتواسطهما الكاسبيزات لدى الثدييات، يعرف الأول بالسبيل الخارجي Extrinsic Pathwayالذي يفعَّل عن طريق ارتباط عامل خارجي محرض للموت بمستقبل على سطح الخلية يعرف بمستقبل الموت Death Receptor فيحرّض سبيل إشاري داخل خلوي ينتهي باستموات الخلية، ويعرف الثاني بالسبيل الداخلي Intrinsic Pathway الذي يُفَعَّل بزوال عوامل البُقيا (انظر الفقرة التالية) أو نتيجة أضرار غير قابلة لتصليح أصابت دنا DNA الخلية (الشكل 12–25).



الشكل 12-25. مخطط ترسيمي لتفعيل الكاسبيزات في السبيلين الداخلي والخارجي.

يفعل السبيل الخارجي أو سبيل مستقبل الموت Death Receptor (الجانب الأيسر من الرسم) بوساطة ارتباط عامل خارجي محرض للموت كالبروتين FasL إلى مستقبله Fas مما يؤدي إلى ارتباط بروتين ملئم Adaptor Protein يعرف بـ FAAD البروتين الرابط لـ Fas مع مجال الموت (Fas-associated protein with Death Domain)، ومن ثَمَّ طليعة الكاسبيز-8، مما يشكل معقّد يعرف بـ DISC المعقّد الإشاري محرض الموت Death-Inducing Signaling Complex والذي يفعِّل طليعة الكاسبيز-8 التي تفعّل طلائع كاسبيزات أخرى كطليعة الكاسبيز-3. يقود السبيل الداخلي (السبيل الميتوكوندري) إلى تفعيل طليعة الكاسبيز-3 أيضاً (الجانب الأيمن من الرسم)، يشترك في هذا السبيل السيتوكروم C المُحَرَر من المتقدّرات، الذي عندما يصبح في السيتوبلازما يُفَعِّل تجمُّع جُسَيْم الاستموات Apoptosome الذي يفعِّل طليعة الكاسبيز-3. يطلق الكاسبيز-3 المُفعَّل شلال الاستموات. بالإضافة إلى السيتوكروم C يمكن لبروتينات محرضة للاستموات أن تتحرر من المتقدّرات كالبروتين Smac/Diablo الذي يعمل على احتجاز البروتين المثبط للاستموات IAP بعيداً عن الكاسبيزات، مما يسمح بحدوث الموت الخلوي.

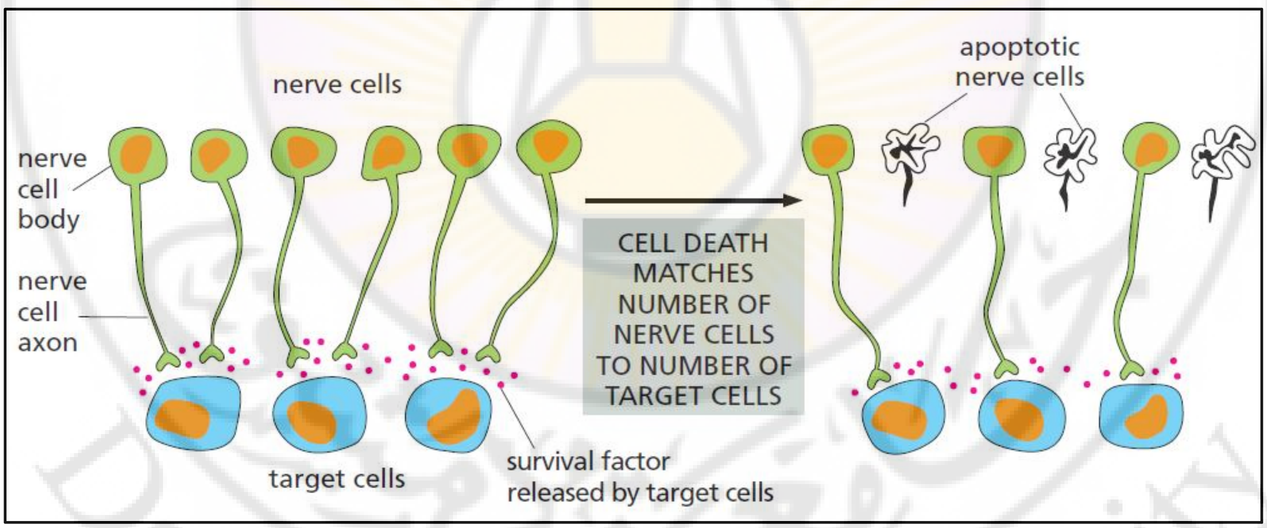
III.IV. عوامل البُقيا Survival Factors

لماذا تموت بعض الخلايا بينما تبقى خلايا حولها حية؟ ما الآليات التي تنظم بُقيا Survive الخلية؟

بينت الدراسات أن كل الخلايا الحيوانية لديها برنامج "انتحار" ذاتي، وهذا البرنامج يجب أن يبقى غير فعّال لكي تبقى الخلية حية، كما أن بقاء الخلية على قيد الحياة يعتمد على إشارات تأتيها من الخلايا المحيطة التي

تهدف في معظمها إلى تحييد برنامج الموت، مما يعني أن كل الخلايا مبرمجة لتموت إلا إذا تلقت إشارات خارجية كابحة للموت Death–Suppressing Signals. أكثر أنواع هذه الإشارات شيوعاً هي عبارة عن بروتينات تعرف بعوامل البُقيا Survival Factors التي ترتبط بمستقبلات خاصة على سطح الخلية، ففي حال الإخفاق في الحصول على عامل البُقيا المناسب وبالكميات المناسبة يَتَفَعّل برنامج الموت ضمن الخلية الذي يؤدي إلى زوالها.

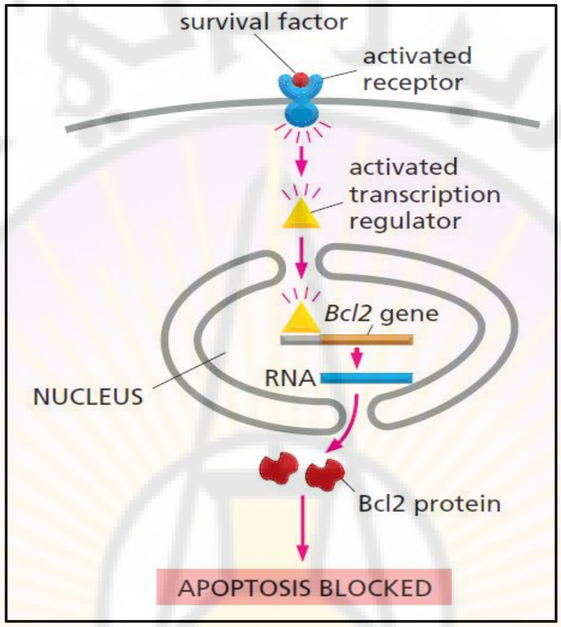
يضمن هذا المطلب لإشارات البُقيا من خلايا أخرى بقاء الخلايا حية عند الحاجة لها فقط وفي المكان الذي بحاجة لها. فمثلاً يتم إنتاج كميات زائدة من الخلايا العصبية أثناء تنامي الجهاز العصبي المركزي، ومن ثَمَّ تتنافس هذه الخلايا على الكميات المحدودة من عوامل البُقيا المُفرَزة من قبل الخلايا الهدفية التي تتصل معها، فالخلايا التي تستقبل كميات كافية من عامل البُقيا تحيا بينما تموت الخلايا الأخرى بتفعيلها الاستموات. وبهذه الطريقة يتم ضبط عدد الخلايا العصبية التي تبقى حية تلقائياً بما يتناسب مع عدد الخلايا الهدفية التي تتصل فيها (الشكل 12–26). يُعتقَد أن أنظمة مشابهة معتمدة على إشارات البُقيا من الخلايا المجاورة تضبط عدد الخلايا في أنسجة أخرى أثناء التنامي الجنيني وفي المرحلة البالغة.



الشكل 12–26. تمثيل يبين كيف يساعد الاستموات في ضبط عدد الخلايا العصبية المتنامية بالنسبة لعدد الخلايا الهدفية التي تتصل معها.

يوّلد عددٌ كبيرٌ من الخلايا العصبية أكبر مِمَّا تستطيع أن تدعم بقاءه حياً الكميات المحدودة من عوامل البُقيا المُحَرَّرة من قبل الخلايا الهدفية، لذلك تتلقى الكثير من الخلايا كميات غير كافية من عوامل البُقيا لإبقاء برنامج الانتحار لديها مثبطاً، وبالنتيجة تدخل هذه الخلايا في الاستموات. تضمن هذه الإستراتيجية حصول كل خلية من الخلايا الهدفية على اتصال مع خلية عصبية، والفائض من الخلايا العصبية يتم إزالته تلقائياً بالاستموات.

تعمل عوامل البُقيا عادة عن طريق ارتباطها إلى مستقبلات سطحية، مما يؤدي إلى تفعيل المستقبل ونقل الإشارة لداخل الخلية عبر سبيل إشاري خاص يؤدي تفعيله إلى الحفاظ على برنامج الموت مثبطاً من خلال تنظيم بروتينات من عائلة Bcl2، فبعض عوامل البُقيا مثلاً تزيد إنتاج البروتين Bcl2، المثبط للاستموات (الشكل 12-27).



الشكل 12-27. تمثيل لأثر عوامل البُقيا في منع الاستموات.

عادة ما تمنع عوامل البُقيا الاستموات من خلال تنظيمها لأفراد عائلة Bcl2. في هذه الحال يفعِّل المستقبل، المُفَعَّل بارتباط عامل البُقيا، منظّمَ انتساخٍ في البلازما، مما يجعله يدخل النواة حيث يفعِّل انتساخ الجين المرمزة Bcl2 والبروتين الناتج يثبِّط الاستموات.

خاتمة

تعرّفنا في هذا الفصل واحدةً من أهم الحادثات التي تطرأ على الخلايا الجنينية، وتجعلها تعطي كلّ أنماط خلايا الفرد البالغ، وهي حادثة التمايز، والآليات التي تضبطها و أساسها الجزيئي، كما تعرفنا نمطاً خاصاً من الخلايا التي تبقى غير متمايزة في المتعضيات البالغة، وهي الخلايا الجذعية التي تسهم في استبدال الخلايا الميتة وتصليح النسج التالفة، وأخيراً بحثنا في الآلية الجزيئية لأحد أهم أنماط الموت الخلوي المبرمج الاستموات، وفي دوره في تشكل الأعضاء أثناء المرحلة الجنينية.